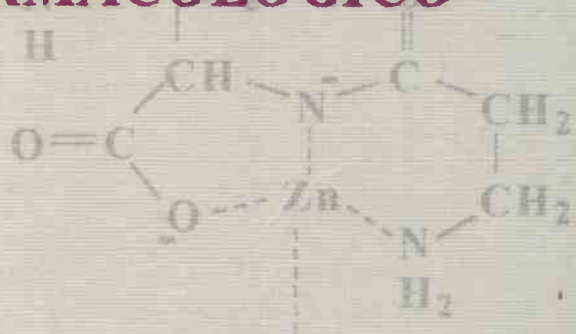


00959

Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Exactas
Departamento de Química

*ESTUDIO DE COMPLEJOS METÁLICOS
CON LIGANDOS DE INTERÉS
BIOLÓGICO Y/O FARMACOLÓGICO*



Tesis Doctoral

Claudia Cecilia Wagner

2002

(043.2)
TESIS
00959

Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Exactas
Biblioteca
50 y 115 1° subsuelo
biblioteca@exactas.unlp.edu.ar
Tel 0221 422-6977/79 int. 128



DEX-56988

TESIS No 959



Biblioteca Central
Fac. C. Exactas
U.N.C.P.

DONACION.....
▲.....
Fecha 12-11-07.....
Inv. E..... Inv..... E. 56988

Claudia Cecilia Wagner

***ESTUDIO DE COMPLEJOS METÁLICOS
CON LIGANDOS DE INTERÉS
BIOLÓGICO Y/O FARMACOLÓGICO***



Biblioteca Central
Fac. Cs. Exactas
U.N.L.P.

Tesis dirigida por:

Dr. Enrique J. Baran

y realizada en el:

**Centro de Química Inorgánica,
CEQUINOR,**

Departamento de Química de la Facultad de Ciencias
Exactas de la Universidad Nacional de La Plata

DONACION.....
A.....
Fecha 12-11-07
Inv. P..... Inv..... B. 56988

(043.2)
TESIS
00959

Universidad Nacional de La Plata
Facultad de Ciencias Exactas
Biblioteca
50 y 115 1º subsuelo
biblioteca@exactas.unlp.edu.ar
Tel 0221 422-6977/79 int. 129



DEX-56988

El presente trabajo, desarrollado en el Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR, CONICET/ UNLP), bajo la dirección del Prof. Dr. Enrique J. Baran, constituye la Tesis Doctoral que elevo a consideración de las autoridades correspondientes, para optar al grado de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas

A Fabián,

*quien, con su apoyo incondicional,
hizo posible este trabajo.*

*Siempre ten presente que la piel se arruga,
el pelo se vuelve blanco, los días se convierten en años...
Pero lo importante no cambia; tu fuerza y tu convicción no tienen edad.
Tu espíritu es el plumero de cualquier tela de araña.
Detrás de cada línea de llegada, hay una de partida.
Detrás de cada logro, hay otro desafío.
Mientras estés viva, siéntete viva.
Si extrañas lo que hacías, vuelve a hacerlo.
No vivas de fotos amarillas...
Sigue aunque todos esperen que abandones.
No dejes que se oxide el hierro que hay en ti.
Haz que en vez de lástima, te tengan respeto.
Cuando por los años no puedas correr, trota.
Cuando no puedas trotar, camina.
Cuando no puedas caminar, usa el bastón.
Pero nunca te detengas!!!*

Madre Teresa de Calcuta

Agradecimientos

Al Dr. Enrique J. Baran, por haber aceptado ser mi Director de Tesis y por sus enseñanzas, las cuales me guiaron en el camino de la investigación. Su confianza y amabilidad fueron fundamentales en el desarrollo de mi trabajo.

Al Dr. Pedro J. Aymonino, Director del CELQUINOR en el momento de mi ingreso al mismo, por permitirme formar parte del Centro.

A la Dra Araceli Lavat, con quien di mis primeros pasos en el ámbito de la investigación científica, por sus enseñanzas y por su amistad.

A los Dres Oscar E. Piro y Francesco Caruso, por su participación en los trabajos de determinación cristalográfica de estructuras.

A los Dres Eduardo Kremer y María Torre, del grupo de Química Inorgánica de la Universidad de la República, Uruguay, por su contribución en los trabajos sobre complejos de cobre.

Al Dr. Regino Saez-Puche y a su grupo de investigación de la Universidad Complutense de Madrid, por su desinteresada colaboración en la determinación de las propiedades magnéticas de algunos de los compuestos estudiados.

A la Dra Evelina Ferrer, por su asesoría en la realización de los análisis termogravimétricos.

A las Dnas Patricia Williams, Ana González-Baró y Gloria Tobón Zapata, por su ayuda y enseñanzas en el manejo de los distintos equipos.

A la Dra Beatriz Parajón, por sus enseñanzas sobre electroquímica y por su participación en el estudio de los picolinatos metálicos.

Al Personal de Apoyo del CELQUINOR, Daniel, Jorge P., Nestor, Rubén, Lito y Fernando, por su invaluable colaboración en las tareas cotidianas, midiendo, arreglando, desarmando, acarreando lo que fuera necesario.

A Marcelo Yatchetsen, quien ya no está con nosotros, porque siempre estaba dispuesto a dar una mano.

A las secretarias del Centro, Adriana y Cristina, quienes siempre estuvieron muy bien dispuestas, no solo en lo que respecta a las tareas de su incumbencia, sino también a brindar una palabra amable o a prestar una oreja amiga.

A la Secretaría de Ciencia y Técnica de la UNCPBA, por otorgarme una beca para Graduados, la cual utilicé, en un principio, para la realización de este trabajo de Tesis.

A la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP, por aceptarme para realizar mi trabajo de Tesis Doctoral y por haberme otorgado una beca FO-MEC, para la realización del mismo.

A la Facultad de Ingeniería de la UNCPBA, por permitirme utilizar el equipamiento de investigación y al INMAT, por su colaboración en la impresión de este manuscrito.

A las “Brujas”: a Elizabet, por su despiste, a veces falso, pero solo a veces...; a Patricia, por sus consejos y las reuniones de mate en Complejos; a Marta, por su aceleración y las interminables charlas sobre la vida...; a Evelina, por sus “drinks” y su alegría tucumana; a Betty, por sus chistosos y su risa contagiosa; a Bea, por su comportamiento correcto e inflexible; a Nené, por su dulzura y sus recuerdos de viaje; a Sonia, por su “sí fácil” y su predisposición. A los no tan brujos: a Jorge G., por su nube y su cafecito; a Roberto, por sus consejos y datos informáticos; a Lia, por los cuentos e historias de sus viajes; a Mecha, por su locura; a Coco, por su sueño. A todos y cada uno de ellos les debo mi eterno agradecimiento ya que con su amistad y compañía hicieron que mi paso por la ciudad de La Plata fuera agradable y placentero, a pesar del desarraigo.

A mis padres, Mabel y Carlos, por su cariño y por haberme enseñado a ser quien soy. A mis suegros, Elsa y Alberto, también por su cariño y por no haber cuestionado mi determinación de irme a La Plata. A los cuatro, por el orgullo no disimulado que sienten por mí.

Por último, y principalmente, a Fabián, mi esposo, por su apoyo incondicional a mi decisión de realizar este trabajo de Tesis, con todo lo ello significó. Por la infinidad de viajes que hizo para que pasáramos juntos los fines de semana, por nuestros proyectos de familia postergados, por los días y las noches solitarias, por los cumpleaños u otras fechas celebrados por teléfono o con un viaje relámpago, por tantas otras cosas que quedaron de lado hasta que yo volviera...

La Plata, julio de 2002.

ÍNDICE GENERAL

♦ INTRODUCCIÓN.....	1
♦ PARTE EXPERIMENTAL: Técnicas y equipos utilizados.	
Espectroscopía vibracional.....	7
Espectroscopía electrónica.....	9
Métodos difractométricos.....	10
Análisis térmico.....	11
Medidas magnéticas.....	11
Espectroscopía de resonancia de espín electrónico.....	12
Medidas conductimétricas.....	12
Voltametría cíclica.....	13
Ensayos farmacológicos.....	16
Gráficos.....	17
Esquemas de las estructuras.....	17

PRIMERA PARTE: NUEVOS METALOFÁRMACOS Y SISTEMAS APTOS PARA LA SUPLEMENTACIÓN DE BIOELEMENTOS.

♦ CAPÍTULO 1: COMPUESTOS DE MAGNESIO	
Introducción.....	23
Compuestos de magnesio.....	28
<i>Cloro-hidrogenoaspartato de magnesio trihidrato</i>	28
Estudio espectroscópico.....	31
Análisis térmico del $Mg(L-AspH)Cl \cdot 3H_2O$	36
<i>Glutamato de magnesio</i>	38
Estudio espectroscópico.....	40
<i>Citrato de magnesio</i>	44
Estudio espectroscópico.....	47
Análisis térmico del citrato de magnesio.....	53

<i>Orotatos de magnesio: [Mg(OrH)₂(H₂O)₈], [Mg(Or)(H₂O)₄].2,5H₂O, [Mg(Or)(H₂O)₄].H₂O.....</i>	54
Estudio espectroscópico.....	58
Análisis térmico del [Mg(OrH) ₂ (H ₂ O) ₈].....	63
<i>Isoorotato de magnesio.....</i>	64
Determinación de la estructura cristalina por difracción de rayos X.....	65
Descripción de la estructura.....	68
Estudio espectroscópico.....	70
Análisis térmico del isoorotato de magnesio.....	76
<i>Ensayos farmacológicos.....</i>	77

♦ CAPÍTULO 2: COMPUESTOS DE LITIO

Introducción.....	81
Compuestos de litio.....	85
<i>Orotato de litio.....</i>	85
Estudio espectroscópico.....	87
Análisis térmico del Li(OrH).H ₂ O.....	90
<i>Isoorotato de litio.....</i>	91
Determinación de la estructura cristalina por difracción de rayos X.....	91
Descripción de la estructura.....	94
Estudio espectroscópico.....	96
Análisis térmico del isoorotato de litio.....	101
<i>Ensayos farmacológicos.....</i>	102

♦ CAPÍTULO 3: COMPUESTOS DE COBRE CON AMINOÁCIDOS

Introducción.....	107
Compuestos de cobre con aminoácidos.....	111
<i>(L-aspartato)diaquacobre(II).....</i>	111
Estudio espectroscópico.....	112
<i>(L-Glutamato)diaquacobre(II).....</i>	117
Estudio espectroscópico.....	118
<i>Cobre-L-triptofano.....</i>	122
Estudio espectroscópico.....	123
Medidas magnéticas.....	127

<i>Bis(L-metioninato)cobre(II)</i>	130
Estudio espectroscópico.....	132
Propiedades magnéticas y electrónicas.....	134
 ♦ CAPÍTULO 4: COMPUESTOS DE COBRE Y UN SEGUNDO CATIÓN METÁLICO	
Introducción.....	139
Compuestos de cobre y un segundo catión metálico.....	140
<i>Glutamato de cobre y magnesio</i>	140
Estudio espectroscópico.....	142
Propiedades magnéticas.....	145
<i>Edtato de cobre y magnesio</i>	148
Estudio espectroscópico.....	150
<i>Edtato de cobre y zinc</i>	156
Estudio espectroscópico.....	157
<i>Ensayos farmacológicos</i>	159
 ♦ CAPÍTULO 5: SELENITOS METÁLICOS	
Introducción.....	163
<i>Selenitos metálicos: $Mg(SeO_3H)_2 \cdot 4H_2O$, $Cu(SeO_3H)_2 \cdot 2H_2O$, $Zn(SeO_3H)_2 \cdot 4H_2O$</i>	167
Estudio espectroscópico.....	169
Análisis térmico de los compuestos.....	173
<i>Ensayos farmacológicos</i>	176
 ♦ CAPÍTULO 6: PIROGLUTAMATOS METÁLICOS	
Introducción.....	181
<i>Piroglutamatos metálicos: $Zn(pGlu)_2 \cdot 2H_2O$, $Mg(pGlu)_2$, $Li(pGlu)$, $Ca(pGlu)_2$</i>	182
Estudio espectroscópico.....	187
 ♦ CAPÍTULO 7: COMPUESTOS METÁLICOS DE LA CARNOSINA	
Introducción.....	195
<i>Complejo de zinc y carnosina</i>	198
<i>Complejo de cadmio y carnosina</i>	200
Estudio espectroscópico.....	202

SEGUNDA PARTE: COMPLEJOS DE METALES PESADOS.

♦ CAPÍTULO 8: SACARINATOS DE METALES PESADOS

Introducción.....	211
Sacarinos de metales pesados.....	213
<i>Sacarinato de talio</i>	213
Determinación de la estructura cristalina por difracción de rayos X.....	214
Descripción de la estructura.....	218
Medidas conductimétricas.....	220
Estudio espectroscópico.....	220
<i>Diacua(o-fenantrolina)bis(sacarinato)plomo(II)</i>	224
Determinación de la estructura cristalina por difracción de rayos X.....	225
Descripción de la estructura.....	227
Estudio espectroscópico.....	230

♦ CAPÍTULO 9: COMPLEJOS DE PLATA

Introducción.....	237
Complejos de plata.....	239
<i>Antranilato de plata</i>	239
Estudio espectroscópico.....	241
<i>Sacarinato de plata</i>	246
Estudio espectroscópico.....	246
Estudio de la solubilidad de los compuestos de plata.....	252

TERCERA PARTE: COMPLEJOS RELACIONADOS CON EL FACTOR DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA.

♦ CAPÍTULO 10: NICOTINATOS METÁLICOS

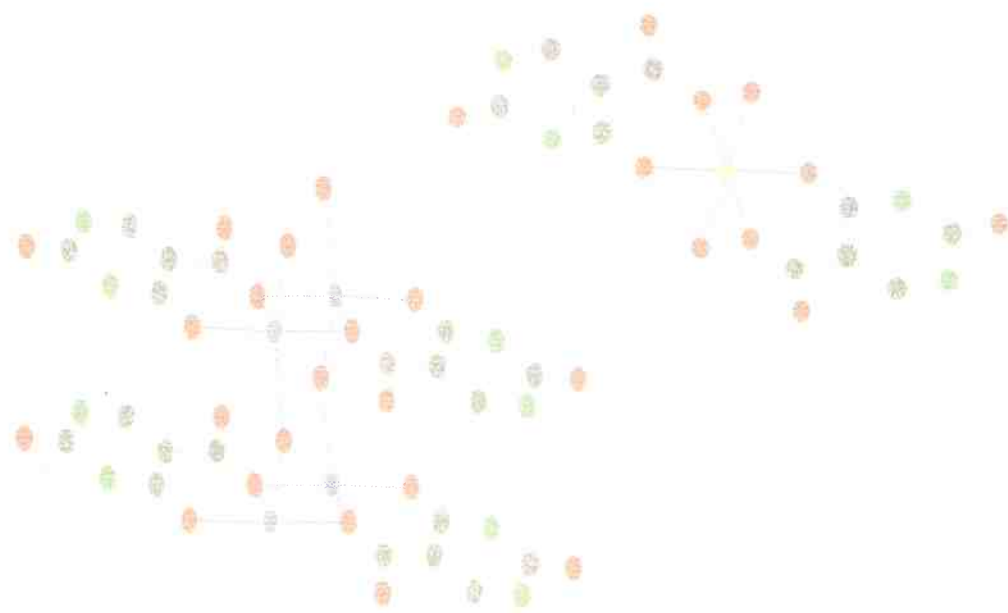
Introducción.....	257
Nicotinatos metálicos.....	259
<i>Nicotinato de cromo</i>	259
<i>Nicotinato de cobre</i>	261
Estudio espectroscópico.....	263

♦ **CAPÍTULO 11: PICOLINATOS METÁLICOS**

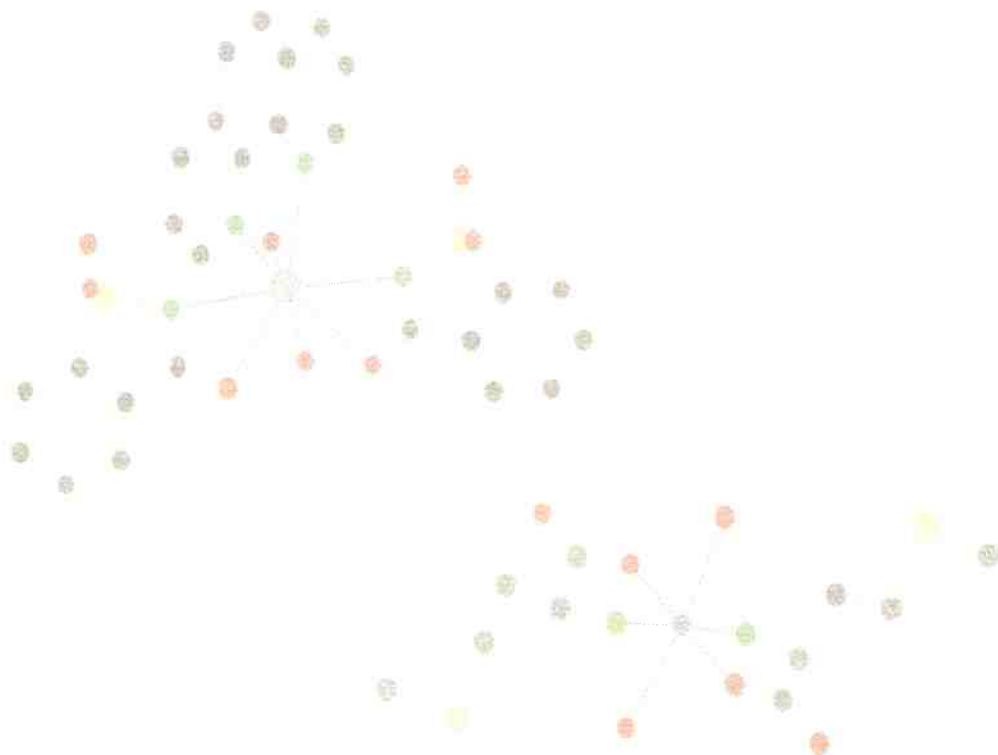
Introducción.....	271
Picolinatos metálicos.....	272
<i>Picolinatos de cromo: $[Cr(pic)_3] \cdot H_2O$, $[Cr(pic)_2OH]_2 \cdot 5H_2O$.....</i>	<i>272</i>
<i>Picolinato de cobre.....</i>	<i>275</i>
<i>Picolinato de vanadilo.....</i>	<i>276</i>
Estudio espectroscópico.....	278
Estudio electroquímico.....	287

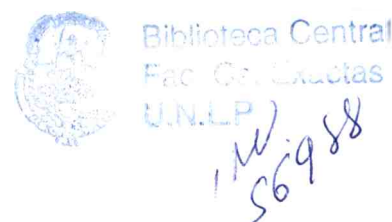
♦ **CONCLUSIONES.....303**

♦ **PUBLICACIONES.....309**



INTRODUCCIÓN





INTRODUCCIÓN

Resultan numerosos los elementos metálicos que desempeñan un papel fundamental para los seres vivos. A modo de ejemplo se pueden citar los siguientes casos: el hierro juega un rol fundamental en el transporte y la activación del oxígeno en todos los organismos superiores, diversos compuestos de calcio constituyen la estructura inorgánica del esqueleto humano, el cobalto es el constituyente esencial de la vitamina B₁₂, el zinc juega un papel clave en la estabilización de la insulina y de los llamados “dedos de zinc”, involucrados en la transmisión de la información genética. Asimismo, un importante número de metaloenzimas, conteniendo cobre, zinc, hierro, molibdeno o manganeso, constituyen centros biocatalíticos que facilitan una gran cantidad y variedad de reacciones bioquímicas.

Dado que la Naturaleza hace uso tan extenso y amplio de iones metálicos en los sistemas biológicos, surgen algunas interesantes preguntas: ¿Pueden incorporarse metales a fármacos o drogas? ¿Pueden utilizarse complejos metálicos como agentes medicinales? Son

este tipo de cuestiones las que han llevado al establecimiento y afianzamiento de una nueva disciplina que ha comenzado a denominarse **Química Inorgánica Medicinal**. El interés y desarrollo actual de este tema parece iniciarse con el descubrimiento de la actividad antitumoral del llamado *cis*-platino, $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, en el año 1969 y ha generado una notable e intensa actividad en todo el mundo. Y en este contexto resulta interesante remarcar que en los diez años posteriores a este descubrimiento, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica, llevaba acumulados datos sobre estudios realizados en más de 11.000 compuestos de 55 metales diferentes, en busca de actividad antitumoral!

Sin embargo, se debe recordar que también en la Antigüedad, muchos pueblos y civilizaciones llegaron a conocer los efectos terapéuticos y también las propiedades tóxicas de numerosos compuestos metálicos. Así, compuestos de cobre, plata y oro se mencionan en antiguos textos médicos chinos, egipcios y árabes y muchas de sus propiedades y efectos se describen con notable detalle y precisión. Por otro lado, también se reconoce al famoso médico y alquimista Paracelso (1493?-1541) la introducción de diversos compuestos, derivados de metales, para el tratamiento de una gran variedad de afecciones y enfermedades.

No obstante, el desarrollo racional y con base científica cierta, de compuestos inorgánicos como fármacos, parecería comenzar recién en 1900, con el hallazgo de Robert Koch de la eficiencia de un complejo de oro, el $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$, para el tratamiento de la tuberculosis y el posterior descubrimiento de la potente actividad antiartrítica de algunos otros complejos del mismo metal.

Por otro lado, el desarrollo reciente, y si se quiere explosivo, de la llamada **Química Bioinorgánica**, una actividad interdisciplinaria que se dedica a investigar y explorar problemas en la interfase entre la Bioquímica y la Química Inorgánica, abrió nuevas e interesantes perspectivas en diversos campos aplicados, entre ellos el de la Farmacología. Y esta nueva Farmacología Inorgánica o Química Inorgánica Medicinal, trata de aprovechar los nuevos conocimientos y hallazgos proporcionados por la Bioinorgánica así como los modelos que la misma propone, en el desarrollo y utilización de una vasta gama de nuevas drogas y fármacos que son, esencialmente, compuestos de coordinación.

Se ha dicho recientemente (P. Sadler, 1991) que la mayoría de los elementos del sistema periódico, desde el litio hasta el bismuto, pueden ser potencialmente útiles para el desarrollo de nuevos sistemas de uso terapéutico o de diagnóstico. Y estos agentes potenciales incluyen básicamente iones metálicos, complejos metálicos y aún ligandos farmacológicamente activos.

Existen otros problemas interesantes que merecen ser remarcados: como se mencionó anteriormente, muchos elementos metálicos (presentes en los organismos generalmente como trazas) son esenciales para la Vida. Pero si su concentración aumenta, ya sea accidentalmente o debido a desórdenes metabólicos del organismo, pueden tornarse tóxicos. Para controlar este tipo de problemas se puede recurrir al diseño de ligandos altamente específicos, que sean capaces de remover esos excesos de un metal esencial. Esta misma idea, es válida para la remoción de metales no esenciales e intrínsecamente tóxicos (como por ejemplo, plomo, mercurio, cadmio), que pueden llegar a invadir un organismo, y constituye la base de las llamadas *quelatoterapias*. Por otra parte, si debido a problemas metabólicos o a enfermedades, el organismo no es capaz de absorber y/o retener la cantidad indispensable de un elemento esencial, se debe recurrir a la suplementación del mismo y para ello también pueden diseñarse diferentes vías y rutas químicas, basadas en los conocimientos aportados por la Química Bioinorgánica, sobre el comportamiento y propiedades biológicas del elemento. En años recientes, este tipo de problemas ha generado también notable interés en el campo de la Medicina Veterinaria, donde la suplementación de elementos esenciales o la remoción de especies tóxicas, puede llegar a tener un fuerte impacto económico a nivel regional o nacional.

También el uso de radiofármacos (es decir, compuestos que contienen un metal radiactivo) ha tenido un notable desarrollo en la medicina diagnóstica y continuamente están apareciendo nuevos complejos con potenciales aplicaciones en este campo. Asimismo, técnicas médicas modernas y relativamente sofisticadas, como las llamadas terapias por captura de neutrones, o la tomografía por emisión de positrones, junto con los sistemas utilizados para aumentar el potencial de los tratamientos con radiaciones de variado tipo, abren otro fascinante campo dentro de esta nueva Farmacología Inorgánica.

Finalmente, se debe recordar que muchos materiales utilizados en implantes y en otros sistemas de diverso tipo son, muchas veces, compuestos inorgánicos (por ejemplo, siliconas, metales puros o sus aleaciones, biocerámicos, etc.). Este aspecto peculiar también ha tenido un fuerte desarrollo reciente y constituye una nueva frontera, esta vez entre la Farmacología Inorgánica y la Ciencia de Materiales.

El presente trabajo de Tesis se enmarca en este contexto general y en su desarrollo se han tratado de enfocar diversos problemas de interés actual, tanto en el campo de la Química Bioinorgánica como en el de la Farmacología Inorgánica, centrándose en el estudio de una variedad de complejos metálicos con diverso tipo de ligandos de interés biológico y/o farmacológico.

El trabajo, que se inicia con una breve descripción de los métodos y técnicas utilizados, está dividido en tres partes. En la **primera parte** se encara el estudio de una serie de nuevos metalofármacos, varios de los cuales aparecen como potencialmente útiles para la suplementación de algunos bioelementos esenciales (Mg, Cu, Se, Zn) tanto en medicina humana como veterinaria. Asimismo, se presentan algunos complejos de litio adecuados para el tratamiento de desórdenes psíquicos y se estudia el comportamiento del complejo que forma el Zn(II) con la carnosina, un fármaco que está adquiriendo creciente interés y difusión. La **segunda parte** se dedica al estudio de algunos complejos de metales pesados, fundamentalmente de varios compuestos de plata con potencial actividad antimicrobiana, y de dos sacarinos (de talio y de plomo), en el contexto de la utilización de este ligando en procesos de detoxificación. Finalmente, en la **tercera parte**, se estudian algunos complejos de los ácidos nicotínico y picolínico, en sistemas que guardan relación directa con el llamado *factor de tolerancia a la glucosa*.

La Tesis se cierra con una serie de conclusiones generales en las que se presenta un breve resumen de los compuestos y sistemas estudiados y de los principales resultados obtenidos, concluyendo con el listado de los trabajos originales a que dieron lugar estos estudios.

PARTE EXPERIMENTAL

TÉCNICAS Y EQUIPOS UTILIZADOS

ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL

La espectroscopía vibracional permite la caracterización de los grupos funcionales presentes en una molécula, sus alteraciones y variaciones de simetría. Es por ello que resulta una herramienta muy útil en la dilucidación de la estructura molecular. En esta técnica se observan frecuencias espectrales que corresponden a diferentes modos vibracionales de las moléculas: estiramientos de enlace, deformaciones angulares, rotaciones restringidas, etc.

Los espectros vibracionales se registran experimentalmente como espectros infrarrojo y Raman. Estas dos espectroscopías difieren en la forma por la cual la energía del fotón es transferida e interactúa con la molécula. Las frecuencias vibracionales observadas en ellas son aproximadamente similares, pero la intensidad de las bandas puede diferir marcadamente, debido a los distintos mecanismos de excitación y a las diferentes reglas de selección que operan en cada caso. No obstante ambas técnicas son complementarias. La actividad infrarroja se origina en los cambios en el momento dipolar y la Raman en los cambios de la polarizabilidad como consecuencia del movimiento vibrorrotacional (el momento dipolar depende del carácter iónico del enlace y la polarizabilidad del volumen ocupado por los electrones)^{1,2}.

Espectroscopía Infrarroja: Un espectro infrarrojo es un gráfico de la transmitancia medida en función de la longitud de onda (o número de onda). La transmitancia es la relación entre la intensidad de radiación transmitida por la muestra y la intensidad de la radiación incidente. La excitación se logra irradiando la muestra con una fuente de banda ancha en la región del infrarrojo, generalmente entre 4000 y 200 cm^{-1} , en el llamado infrarrojo medio. Otra región espectral interesante es el infrarrojo lejano, comprendido entre 200 y 10 cm^{-1} .

¹ Lin-Vien, D.; Colthup, N.B.; Fateley, W.G. y Grasselli, J.D.; *The Handbook of Infrared and Raman Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, Boston, 1991.

² Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

8 Espectroscopía vibracional.

Los espectros infrarrojos de los compuestos estudiados en la zona del IR medio, se obtuvieron con la técnica de pastillas de KBr, con los siguientes equipos:

- ◆ Espectrofotómetro PERKIN-ELMER modelo 580 B, de doble haz. Sistema de difracción compuesto por cuatro redes. Está provisto de una microcomputadora PERKIN ELMER DATA STATION 3500. Condiciones de barrido: expansión 1, velocidad de carta 1 cm/min, modo de barrido integrado 4, rango $4000\text{-}180\text{cm}^{-1}$.
- ◆ Espectrofotómetro interferométrico por transformada de Fourier Bruker IFS 66. Condiciones de barrido: resolución 4 cm^{-1} , número de barridos por espectro entre 60 y 100, rango $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$.
- ◆ Espectrofotómetro interferométrico por transformada de Fourier Nicolet Magna 500. Condiciones de barrido: resolución 4 cm^{-1} , número de barridos por espectro 32, rango $4000\text{-}250\text{ cm}^{-1}$.

En la zona del infrarrojo lejano se utilizó polietileno en polvo como dispersante de la muestra. Las medidas se realizaron en un espectrofotómetro interferométrico por transformada de Fourier Bruker IFS 133v. Condiciones de barrido: resolución 2 cm^{-1} , número de barridos por espectro 300, rango $300\text{-}10\text{ cm}^{-1}$.

Espectroscopía Raman: El espectro Raman es un gráfico de la intensidad de la luz dispersada en función del número de onda, utilizando como fuente de excitación la luz monocromática de un haz de láser. Los equipos utilizados fueron los siguientes:

- ◆ Accesorio Bruker FRA 106 adosado a un equipo Bruker IFS 66, provisto de un láser de estado sólido de Nd:YAG. Condiciones de barrido: resolución 2 cm^{-1} , número de barridos 100, rango $4000\text{-}10\text{ cm}^{-1}$.
- ◆ Espectrofotómetro Spex Ramalog con doble monocromador, provisto de láseres de Ar y Ne (Spectra-Physics), detectora fotomultiplicadora frontal, enfriada por efecto Peltier, con electrónica para conteo de fotones.
- ◆ Instrumento JASCO TRS-600 SZ-P, provisto con un láser de Ar ($\lambda = 514,5\text{ nm}$), detector CCD camera system, sistema óptico OLYMPUS.

Las abreviaturas utilizadas en las tablas de las asignaciones de los espectros vibracionales son las siguientes:

h	hombro
d	débil
m	media
f	fuerte
a	ancha
md	muy débil
mf	muy fuerte
v	estiramiento
δ	deformación
ρ_w	“wagging”
ρ_t	“twisting”
ρ_r	“rocking”
subíndice _s	simétrico
subíndice _{as}	antisimétrico

ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA

Las radiaciones de luz visible u ultravioleta poseen una energía superior a la IR y su absorción se traduce en transiciones electrónicas, es decir, promoción de electrones desde el estado fundamental, en un orbital de menor energía, a un estado excitado en el cual ocupan orbitales de mayor energía. El espectro visible se extiende aproximadamente desde 400 nm (violeta) hasta 700 nm (rojo), mientras que el UV abarca el intervalo entre 100 y 400 nm.

Las bandas de absorción pueden estar asociadas a transiciones de tipo “d-d” entre niveles energéticos localizados sobre un ion metálico, bandas de transferencia de carga metal-ligando o ligando-metal, transiciones internas de los ligandos, etc. El análisis detallado de los espectros permite obtener información valiosa sobre el grado y tipo de deformación de la esfera de coordinación así como del grado de deslocalización electrónica³.

Un espectro UV-visible es una representación gráfica de la absorbancia en función de la longitud de onda. Los espectros electrónicos de los compuestos se midieron en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 8453, con arreglo de diodos, utilizando celdas de cuarzo de 1 cm de camino óptico.

³ Lever, A.B.P., *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2nd Edit., Elsevier, Amsterdam, 1984.

MÉTODOS DIFRACTOMÉTRICOS

Los estudios por difracción de rayos X constituyen al presente, el único método totalmente seguro de conocer la estructura y la geometría completa de un compuesto químico. Un cristal es, esencialmente, un ordenamiento periódico de átomos o iones, cuyas distancias interatómicas son del orden de las longitudes de onda características de la radiación X. Por ello, los cristales pueden actuar como verdaderas redes de difracción para esa radiación y esta interacción constituye el origen y fundamento de las diversas técnicas difractométricas⁴. Estas técnicas utilizan una fuente monocromática de rayos X, los cuales son dispersados por la muestra.

Para el caso de un compuesto cuya estructura es desconocida, si se obtuvo un monocristal adecuado y sobre la base de las medidas difractométricas, se puede conseguir información acerca del sistema cristalino, de las características geométricas de la celda unitaria, de la ubicación de los diferentes átomos y de las distancias y ángulos de enlace. El detalle de los equipos y métodos utilizados en la determinación de las estructuras se mencionan en cada caso.

Para los compuestos cuya estructura es conocida, se recurre a la difracción de rayos X con el fin de asegurar que la sustancia que se está preparando corresponde a la ya reportada. El patrón de difracción (gráfico de la intensidad de los picos en función de los ángulos de Bragg) es característico de la muestra irradiada. Se utilizó el método de Debye-Scherrer (diagrama de polvos). Los difractogramas se obtuvieron en un difractómetro Rigaku Miniflex CN2005, con fuente de Co ($K\alpha$ y $K\beta$ medias) y con filtro de níquel. Para comparar el patrón de difracción experimental con el teórico, se recurrió al programa POWDERCELL⁵.

POWDERCELL: este programa permite, sobre la base de los parámetros cristalinos conocidos y de las posiciones de los átomos, reconstruir el difractograma de la sustancia en cuestión. De esta manera, por simple comparación del patrón experimental con el teórico, es posible decidir si se trata de la misma sustancia. Asimismo, con este programa se puede obtener una representación gráfica de la estructura del compuesto.

⁴ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

⁵ Kraus, W. y Nolze, G., *J. Appl. Crystallog.* **29**, 301, (1996).

ANÁLISIS TÉRMICO

Las técnicas de análisis térmico agrupan los diferentes métodos de medida de los cambios de las propiedades físicas, de una determinada sustancia, en función del tiempo o de la temperatura, mientras se somete a calentamiento⁶.

Análisis termo-gravimétrico: El ATG mide el cambio de peso (generalmente la pérdida) como una función del incremento del tiempo y la temperatura. Esta técnica, normalmente, se utiliza para medir la pérdida de peso asociada con los procesos de deshidratación y descomposición, determinándose la temperatura a la que ocurre cada uno de los procesos.

Análisis térmico diferencial: El ATD se usa para medir la diferencia de temperatura, Δt , entre una muestra y un material inerte (patrón) en función de la temperatura. Este análisis puede ser cualitativo o semicuantitativo y determina las entalpías de las reacciones (endotérmicas o exotérmicas) que involucran los procesos de deshidratación, cambios de fase, degradación, etc.

Los análisis térmicos se realizaron en atmósfera de oxígeno (flujo constante de 60 mL/min) y con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Como patrón en el ATD se utilizó alúmina y las medidas se realizaron en crisoles de platino. Estas determinaciones se realizaron en un equipo TGA-50 y DTA-50 marca Shimadzu.

MEDIDAS MAGNÉTICAS

La determinación de susceptibilidades magnéticas es una herramienta muy utilizada en el estudio y caracterización de complejos de coordinación. Permite obtener información sobre el estado de oxidación del metal, su configuración electrónica y la geometría de la esfera de coordinación. Fenómenos tales como acoplamientos aniferromagnéticos entre centros metálicos y entrecruzamiento de espines pueden ser detectados a partir de estudios de susceptibilidad magnética en función de la temperatura, llegándose, en muchos casos, hasta valores próximos al cero absoluto.

⁶ Charlsley, E.L. y Warrington, S.B. (editores), *Thermal Analysis – Techniques and Applications*, Royal Soc. Chemistry, Cambridge, 1992.

Las medidas de susceptibilidad magnética se realizaron en un magnetómetro Quantum Design SQUID MPMS XL-5, en el rango temperaturas entre 2 y 300 K. El equipo se calibró con paladio metálico y con $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$. Se utilizó un campo magnético de 100 Oe.

ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA DE ESPIN ELECTRÓNICO

La espectroscopía de resonancia de espín electrónico (ESR) o de resonancia paramagnética electrónica (EPR), como también se la llama, permite obtener información estructural muy valiosa. Usualmente los espectros presentan complejidades adicionales debido a la llamada estructura hiperfina, que dependen de la magnitud del momento magnético nuclear.

Tanto el valor de g (constante magnetogirica, propia de cada sustancia), como las características de las estructuras hiperfinas y super-hiperfinas de los espectros encierran información valiosa en torno al sitio metálico presente. Entre otras cosas, puede obtenerse conocimiento sobre los siguientes aspectos: el número de sitios magnéticos diferentes existentes en la molécula, la orientación de estos sitios respecto a los ejes de simetría del cristal, la simetría del entorno sobre el sitio magnético, el estado fundamental del ion metálico, el grado de deslocalización electrónica, la naturaleza química de los ligandos y, en ciertos casos, las longitudes de enlace metal-ligando.

Los espectros ESR se midieron en un espectrofotómetro Bruker-300 utilizando la banda Q (33,995 GHz) a 290 K o la banda X (9,435 GHz) en el rango de temperaturas entre 4,2 y 290 K. La frecuencia de la cavidad se determinó con un contador de frecuencia microonda Hewlett-Packard 5352 B y el campo magnético mediante un instrumento Bruker NMR, modelo ER035.

MEDIDAS CONDUCTIMÉTRICAS

Estas medidas se realizaron a 20 °C usando agua triplemente destilada y empleando un conductímetro comercial (Firma L. Püschel, Munich, Alemania, modelo L201), utilizando una celda conductimétrica estándar (constante de celda = $1,00 \text{ cm}^{-1}$)

VOLTAMETRÍA CÍCLICA

La voltamperometría cíclica, ampliamente empleada para la caracterización inicial de sistemas electroquímicamente activos, constituye una técnica simple y versátil que permite determinar rápidamente, el número de procesos redox involucrados en la reacción de interés así como sus energías relativas. La potencialidad de la técnica reside en que proporciona, además de los datos termodinámicos, información respecto de la cinética de las reacciones de electrodo, las cuales incluyen pasos de transferencia electrónica, tanto heterogéneos como homogéneos, así como reacciones químicas acopladas.

En un experimento voltamperométrico, la corriente del electrodo de trabajo se mide en función del potencial aplicado al mismo. Si una especie electroactiva se encuentra presente en la solución, se observará una corriente cuando el potencial sea lo suficientemente positivo o negativo, como para ocasionar una oxidación o reducción respectivamente.

Los experimentos voltamperométricos de rutina se realizan empleando electrodos de trabajo estacionarios en soluciones no agitadas. A fin de asegurar que el transporte de masa de la especie electroactiva ocurra únicamente por difusión, se elimina la migración mediante el agregado de un electrolito soporte, cuya concentración debe ser por lo menos 100 veces mayor que la de la sustancia analizada. La presencia de esta sal, además, disminuye la resistencia de la celda, con lo que se minimizan problemas indeseables al registrar las curvas.

La técnica^{7,8} consiste en perturbar al sistema electroquímico con una señal de potencial que varia linealmente con el tiempo, a una velocidad preestablecida $v = dE/dt$, registrando, simultáneamente, la corriente que circula por el electrodo de trabajo en función del potencial o del tiempo. El potencial inicial, E_i , debe colocarse siempre en un punto en donde no se produzca ninguna reacción faradaica. Como el potencial varia linealmente con el tiempo, el eje horizontal también puede ser considerado un eje de tiempo.

Cuando la perturbación aplicada consiste de un barrido de potencial simple, positivo o negativo, la técnica se denomina voltamperometría lineal de potencial. En cambio, cuando se perturba al electrodo mediante un barrido triangular de potencial se denomina voltamperometría cíclica. La respuesta a esta señal de excitación es una curva corriente-

⁷ Bard, A.J. y Faulkner, L.R., *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, (2da edición), pag 226-260. J. Wiley & Sons, New York, 2001.

⁸ Pickarski, S. y Adams, R.N.: *Voltammetry with Stationary and Rotated Electrodes*, en *Physical Methods of Chemistry* (A. Weisberger, B.W. Rositer, Eds.), Parte IIA, pag 531-589, Wiley - Interscience, New York, 1971.

14 Voltametría cíclica.

potencial, denominada voltamperograma o voltagrama (Figura 1). Los parámetros importantes que caracterizan al mismo son:

- los potenciales correspondientes a los picos anódico (E_{pa}) y catódico (E_{pc});
- la corriente de pico anódica (i_{pa}) y catódica (i_{pc});
- los potenciales de medio pico $E_{p/2}$ (potencial sobre la curva determinado a la mitad de la altura del pico de corriente),
- el potencial de media onda $E_{1/2}$.

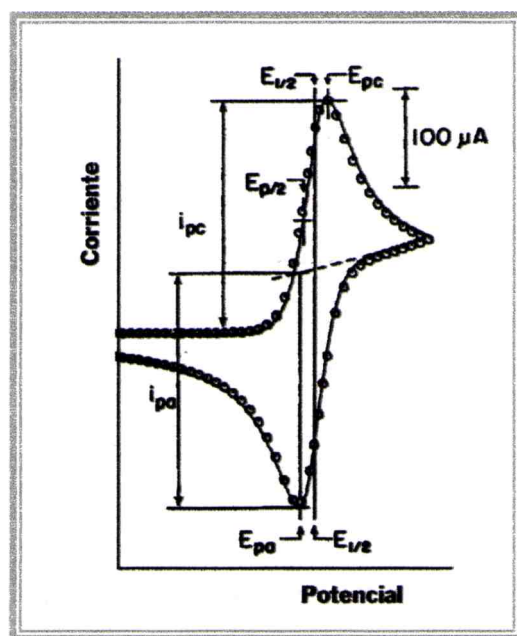


Figura 1: Esquema genérico de un voltagrama, indicando los parámetros más importantes del mismo.

La reversibilidad de un proceso requiere que la cinética de transferencia electrónica sea lo suficientemente rápida como para mantener las concentraciones superficiales de R y O en los valores requeridos por la ecuación de Nernst. Dependerá, entonces, de los valores relativos de la constante de velocidad estándar de la reacción de transferencia de carga heterogénea, k^0 , y de la velocidad de cambio de potencial, es decir de la velocidad de barrido, v . Durante un experimento voltamperométrico, el equilibrio sólo puede mantenerse, si ambas formas de la cupla redox (O y R) son estables durante la escala de tiempo del experimento, la cual está controlada por la velocidad de barrido y por el rango de potencial total que se analiza.

De la forma de los voltagramas y con la ayuda de criterios de diagnóstico adecuados, resulta posible deducir, en el caso de reacciones de transferencia de carga heterogénea sin complicaciones químicas, si el proceso involucra una reacción de transferencia de carga reversible, casi-reversible (denominada comúnmente quasi-reversible), o irreversible^{7,8,9}. Modificaciones de la señal voltamperométrica, respecto a la de estos procesos simples, indican la existencia de reacciones químicas acopladas al proceso de transferencia de carga, las cuales involucran a la especie oxidada, a la especie reducida o a ambas. En estos casos las modificaciones observadas, afectan a los parámetros característicos y pueden relacionarse con distintos mecanismos de reacción, siendo posible detectar y en algunos casos identificar a los intermediarios que se producen^{8,9}.

El comportamiento redox de los compuestos se investigó, mediante esta técnica, en solución de dimetilformamida (DMF), previamente secada con tamiz molecular. Se empleó como electrolito soporte, 0,1M de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (TBA)PF₆ y la concentración de cada uno de los compuestos fue 10⁻³M. Se trabajó con una celda electroquímica convencional empleando como electrodo de trabajo Pt o carbón vítreo, según el caso. El sistema se completó con un electrodo auxiliar de Pt y un electrodo de referencia de Ag/AgNO₃(0,01M) en solución de acetonitrilo conteniendo 0,1M de (TBA)PF₆. Como referencia interna se empleó ferroceno. Se realizó la voltamperometría del mismo en solución de DMF, en iguales condiciones experimentales que las de los compuestos. Se corrigieron los valores de potencial, asumiendo para la cupla Fc/Fc⁺ un potencial de 0,4 V vs el electrodo normal de hidrógeno (ENH)^{10,11}. Los potenciales en el texto se presentan referidos a este electrodo. La celda se desgasificó previamente con nitrógeno de alta pureza y se mantuvo, durante las experiencias, una atmósfera inerte burbujeando el gas sobre la solución.

Debido a la dificultad para establecer líneas de base adecuadas, la relación $|i_{pa}/i_{pc}|$ se determinó a partir de la fórmula empírica establecida por Nicholson^{7,8}.

Las medidas electroquímicas, en el caso del ligando y del compuesto de vanadio, se realizaron empleando un equipo marca BAS, modelo CV-1B. Para los compuestos de cobre y vanadio se empleó un equipo marca PAR, potenciostato/galvanostato modelo 263A.

⁹ Nicholson, R.S. y Shain, I., *Anal. Chem.*, **36**, 706, (1964).

¹⁰ Koepp, H.M., Went, H. y Strehlow, H.Z., *Z. Elektrochem.*, **64**, 483, (1960).

¹¹ Gagné, R.R., Koval, A.A. y Lisensky, G.C., *Inorg. Chem.*, **19**, 2854, (1980).

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Los ensayos de disolución se realizaron en base a las prescripciones de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP)¹².

Esta prueba, esencial para todo tipo de comprimidos, analiza que factores de la formulación afectan la biodisponibilidad de un compuesto. En general, de acuerdo a lo expuesto en la USP¹², los medios de disolución incluyen la presencia de ácidos, pudiendo tratarse de HCl 0,1 N, agua destilada, fluido gástrico simulado con o sin pepsina o alguna solución buffer. Para cada droga se especifica el medio de disolución y el volumen adecuado simulando así las condiciones encontradas en el estómago. Este ensayo se realiza a una temperatura de 37 ± 3 °C, con agitación suave; el tiempo máximo de disolución admitido es de 30 minutos.

Medios de disolución:

Fluido gástrico simulado: esta solución se preparó con 2 g de NaCl, 3,29 g de pepsina, 7 mL de HCl concentrado, adicionando agua destilada hasta completar 1000 mL¹², obteniéndose una suspensión de pH $\approx 1,5$. Debido a que la opalescencia del fluido no permitía establecer el tiempo exacto de disolución, se lo filtró, obteniéndose un medio saturado en pepsina.

HCL 0,1 N: este medio está aceptado por la USP para las pruebas de disolución de polvos.

Procedimiento utilizado para el estudio de los compuestos: de acuerdo a la USP¹², se debe pesar una cantidad de muestra equivalente a la dosis diaria aconsejada para cada droga y se debe poner en contacto con 900 mL del medio de disolución. En algunos casos se utiliza solo un tercio de la cantidad indicada, considerando que la sustancia se puede ingerir en tres dosis diarias, una cada 8 horas. Los ensayos se realizaron en menor escala, de la siguiente manera: se pesa una cantidad de muestra equivalente al 5,5% de la dosis indicada, se la coloca en un vaso de precipitado de 100 mL, en un baño de agua a aproximadamente 37 °C, se adicionan sobre la muestra 50 mL del medio de disolución previamente calentado a la misma temperatura y se agita con un bazo magnético de 14 mm x 8 mm con anillo central,

¹² U. S. Pharmacopeia, XXII ed., U.S.P. Inc., Rockville, MD, USA, (1990).

regulando el equipo a 1 rps. A partir de este momento se determina el tiempo que tarda la muestra en disolverse completamente¹².

GRÁFICOS

Los espectros vibracionales y electrónicos, los voltagramas, termogramas y demás gráficos presentados en este trabajo se procesaron con el programa SIGMAPLOT versión 4.01.

ESQUEMAS DE ESTRUCTURAS

Las estructuras de la mayor parte de los complejos, presentes en este trabajo, se realizaron con el programa POWDERCELL. Los esquemas de los ligandos y algunos complejos se realizaron con el programa CHEMWINDOW versión 2.1.

PRIMERA PARTE

***NUEVOS METALOFÁRMACOS Y
SISTEMAS APTOS PARA LA
SUPLEMENTACIÓN DE
BIOELEMENTOS***

Capítulo 1

COMPUESTOS DE MAGNESIO



Cloro-hidrogenoaspartato de magnesio

Glutamato de magnesio

Citrato de magnesio

Orotatos de magnesio

Isoorotato de magnesio

El magnesio es un elemento esencial para la vida, ya que participa en más de 300 reacciones enzimáticas. Se encuentra en la clorofila de las plantas y en la hemoglobina de los animales.

El magnesio es un metal blando y maleable que se oxida fácilmente en el aire. Se utiliza en la industria para la fabricación de aleaciones ligeras y en la producción de acero.

El magnesio es un elemento esencial para la salud humana. Se encuentra en los huesos y en los músculos, y es necesario para la función normal de los nervios y del sistema inmunológico.

El magnesio es un elemento esencial para la vida, ya que participa en más de 300 reacciones enzimáticas. Se encuentra en la clorofila de las plantas y en la hemoglobina de los animales.

El magnesio es un metal blando y maleable que se oxida fácilmente en el aire. Se utiliza en la industria para la fabricación de aleaciones ligeras y en la producción de acero.

El magnesio es un elemento esencial para la salud humana. Se encuentra en los huesos y en los músculos, y es necesario para la función normal de los nervios y del sistema inmunológico.

El magnesio es un elemento esencial para la vida, ya que participa en más de 300 reacciones enzimáticas. Se encuentra en la clorofila de las plantas y en la hemoglobina de los animales.

El magnesio es un metal blando y maleable que se oxida fácilmente en el aire. Se utiliza en la industria para la fabricación de aleaciones ligeras y en la producción de acero.

El magnesio es un elemento esencial para la salud humana. Se encuentra en los huesos y en los músculos, y es necesario para la función normal de los nervios y del sistema inmunológico.

El magnesio es un elemento esencial para la vida, ya que participa en más de 300 reacciones enzimáticas. Se encuentra en la clorofila de las plantas y en la hemoglobina de los animales.

El magnesio es un metal blando y maleable que se oxida fácilmente en el aire. Se utiliza en la industria para la fabricación de aleaciones ligeras y en la producción de acero.

El magnesio es un elemento esencial para la salud humana. Se encuentra en los huesos y en los músculos, y es necesario para la función normal de los nervios y del sistema inmunológico.

INTRODUCCIÓN

EL MAGNESIO EN SU ENTORNO NATURAL

El catión magnesio es uno de los iones metálicos más abundantes en la corteza terrestre. Su nombre deriva del distrito de *Magnesia* en Tesalónica (Grecia) en donde se encontró el primer yacimiento de estearita $[\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2]$ comúnmente conocido como talco o piedra de jabón. La Dolomita $[\text{MgCa}(\text{CO}_3)_2]$ y la Epsomita $[\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]$ son otros minerales comunes que contienen este metal. También está presente en la olivina, una roca volcánica y en las arcillas y forma una gran variedad de minerales como carbonatos, sulfatos y silicatos¹.

¹ Greenwood, N. N. y Earnshaw, A., *Chemistry of the Elements*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS GENERALES

El tipo de iones como el Mg^{2+} (alcalinos y alcalinotérreos) son considerados "duros", esto es, son los que interactúan preferentemente con ligandos de alta electronegatividad y baja polarizabilidad². En el contexto biológico, este tipo de ligandos son los que contienen y se enlazan a través de átomos de nitrógeno y oxígeno. El magnesio presenta una fuerte preferencia por los aniones oxigenados con carga negativa, como por ejemplo carboxilatos, fosfatos y enolatos. Una excepción muy importante es la clorofila, pigmento de las membranas fotosintéticas celulares. Aquí el Mg^{2+} se enlaza al anillo tetrapirrólico planar a través de los cuatro centros de nitrógeno³. Los enlaces más fuertes son promovidos por ligandos quelantes o macrociclos porque producen contactos múltiples en una capa de coordinación estructuralmente favorable. Este tipo de interacción es la que aparece en los ligandos transportadores de Mg^{2+} y en los sitios de enlace en proteínas y ácidos nucleicos⁴.

La relativamente gran densidad de carga del Mg^{2+} es comparable a la del Li^+ . Por esta razón la química en solución de estos dos iones presenta muchas similitudes y es también la causa de que el Li^+ se utilice como "prueba metálica" del Mg^{2+} . Esto es una manifestación de la llamada "relación diagonal" entre algunos elementos⁵. El radio iónico considerablemente pequeño del magnesio restringe el número de coordinación a un máximo de seis, además este ion prefiere coordinarse con ligandos poco voluminosos reflejándose esto en una tendencia para retener moléculas de solvente enlazadas (agua en el entorno biológico). Este catión es capaz de estabilizar aniones o polarizar grupos funcionales neutros como carbonilos ($\text{C}=\text{O}$) de ésteres o amidas, esta característica está relacionada con su rol en la catálisis enzimática ácido-base.

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL MAGNESIO

El Mg^{2+} está entre los cofactores metálicos más versátiles en la bioquímica celular. Cumple funciones intra y extracelulares, aunque las concentraciones relativas son similares (del orden mM).

² Porterfield, W. W., *Inorganic Chemistry*, Academic Press, San Diego, 1993.

³ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

⁴ Cowan, J. A. (Ed), *The Biological Chemistry of Magnesium*, Verlag Chemie, New York, 1995.

⁵ Cotton, F. A. y Wilkinson, G., *Química Inorgánica Avanzada*, Cuarta Edición, Limusa Noriega Editores, Mexico, 1996.

De los iones metálicos presentes en el metabolismo celular, el Mg^{2+} es el cuarto en abundancia. Aproximadamente el 90% se enlaza a los ribosomas (complejos de ARN y proteínas que participan en la síntesis de estas últimas) o a los polinucleótidos. Sus funciones biológicas incluyen estabilización estructural de proteínas, ácidos nucleicos y membranas celulares por enlace general de superficie, no obstante la bioquímica del ion magnesio también incluye requerimientos estequiométricos para promover actividades catalíticas o estructurales específicas de proteínas, enzimas o ribosomas. Juega un papel importantísimo en los procesos de transporte, utilización y transferencia de grupos fosfato y cumple una función reguladora y de competencia con la bioquímica del calcio³.

♦ Estabilización estructural de proteínas:

Pocos sitios de enlace de magnesio en enzimas han sido identificados cristalográficamente, aunque algunos ejemplos recientes han dilucidado características estructurales de las mismas (Tabla 1). Existen muchas otras enzimas en las cuales se detectó la presencia de magnesio pero no se conoce aún su función⁴.

Tabla 1: Ejemplos de proteínas que contienen magnesio y su función.

Enzima	Función
Eco RI	Nucleasa de restricción, corta específicamente el ADN en la secuencia G AATTC
ADN Polimerasa I	Incorpora desoxirribonucleótidos en la rama complementaria de un molde de ADN.
Actividad 3'-5' exonucleasa de la ADN polimerasa I	Digiere el ADN desde el extremo 3', eliminando 5'-fosfonucleótidos.
Topoisomerasa I	Relaja el superenrollamiento del ADN cortando y reconstruyendo los enlaces fosfodiéster.
Che-Y	Fosfatasa involucrada en la transducción de la señal celular, enzima reguladora de la reacción de transferencia catalítica de fosfatos como parte del sistema motor flagelar.
RuBisco	Enzima importante en la fotosíntesis; el Mg^{2+} estabiliza la formación de carbamato a partir de CO_2 , después de la carboxilación en el ciclo fotosintético de reducción del carbón, o en la oxidación de la ribulosa-1,5-difosfato en la respiración.

♦ Activación de enzimas:

Las nucleasas de restricción, ligasas y topoisomerasas son algunas de las muchas enzimas que están efectivamente estimuladas por Mg^{2+} . El modo de acción en las reacciones enzimáticas es por dos mecanismos diferentes. Por un lado, una enzima se puede enlazar con un complejo magnesio-sustrato: en este caso la enzima interactúa principalmente con el sustrato y presenta una débil o pequeña interacción con el ion metálico. Por otro lado, el Mg^{2+} se enlaza directamente con la enzima y altera su estructura y/o cumple un rol catalítico.

♦ Complejos con ácidos nucleicos

El magnesio es un componente clave de la maquinaria de los ribosomas que transcriben la información genética codificada por los ADR mensajeros en la estructura de polipéptidos. Cuando la concentración de magnesio baja de 10 mM, los ribosomas se disocian liberándose el ARN ribosomal y la proteína en formación.

♦ Membranas y paredes celulares

El magnesio, junto con el calcio, estabiliza las membranas biológicas neutralizando cargas por entrecruzamiento de carboxilatos y fosfatos de las “cabezas” de los lípidos. También regula la endo y exocitosis (proceso por el cual una célula toma o elimina material por oclusión dentro de la membrana) influenciando en la fluidez y estabilidad de las membranas. Estos cationes enlazados también bajan la permeabilidad de las membranas e inhiben la degradación química.

La absorción del $Mg(II)$ ocurre principalmente a nivel del intestino delgado y parece tener una relación inversa con la concentración del metal. Si la dieta es pobre en magnesio, puede llegar a absorberse hasta un 75%; en cambio, si es muy rica en el elemento, solo un 25% es absorbido. Los factores que controlan este proceso son todavía poco conocidos⁶.

Las hipomagnesemias pueden tener diversos orígenes tales como problemas asociados con una mala nutrición y absorción o excreción inadecuadas. También las diarreas crónicas, algunos tipos de diabetes, el hipertiroidismo, las hipercalcemias y el alcoholismo pueden generar este tipo de anomalías, aunque las insuficiencias renales parecen ser su causa más común.

⁶ Baran, E. J., *Acta Farm. Bonaerense*, **10**, 171, (1991).

En los últimos años se han establecido relaciones evidentes entre la disponibilidad de magnesio y el estrés. También se conocen un cierto número de drogas que pueden alterar los niveles óptimos de magnesio. En general, los diuréticos, al exaltar la excreción urinaria, aumentan la eliminación de este ion. Asimismo algunos antibióticos y los tratamientos prolongados con cis-platino producen hipomagnesemia⁶.

FARMACOLOGÍA DEL MAGNESIO

En ciertas regiones geográficas los bajos niveles de magnesio generan una serie de enfermedades bien conocidas en rumiantes y otros animales. En humanos, todas las dietas estándar parecían garantizar la cantidad necesaria de este catión. Esta situación ha cambiado en la sociedad moderna, donde, por ejemplo, los animales son criados en un entorno controlado con dietas especiales de crecimiento, y las personas pueden estar sujetas a una rápida pérdida de electrolitos debido al estrés, a excesivas actividades deportivas o por el hábito de comidas y bebidas muy irregular y selectivo. El procesado y conservación de los alimentos también produce eliminación de algunos elementos⁷. Esta situación promueve la búsqueda de sistemas adecuados para la suplementación de magnesio, por lo que esto ha pasado a ser un importante campo de investigación en medicina contemporánea y farmacología.

Una de las más relevantes cuestiones en este contexto es la óptima administración del magnesio, esto es, la selección de compuestos (sales o complejos) los cuales brinden una rápida y eficiente absorción sin modificar el pH o el equilibrio iónico de los fluidos corporales. Además, los efectos colaterales del componente aniónico y/o ligando deben ser nulos o, si es posible, terapéuticamente benéficos⁷.

⁷ Schmidbaur, H.; Classen, H.G. y Helbig, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **29**, 1090, (1990).

COMPUESTOS DE MAGNESIO

Entre las muchas posibilidades existentes, los aminoácidos naturales y sus derivados son candidatos preferenciales para la preparación de suplementos de magnesio. Los miembros con restos ácido de la serie de aminoácidos, el ácido L-aspartico y el ácido L-glutámico, así como el L-pirolutámico (pidólico) fueron elegidos en una primera instancia del desarrollo de drogas con magnesio. Sin embargo sólo se dispuso de información preliminar sobre los correspondientes equilibrios ácido-base y de especies (complejos) en medio acuoso, semejando la situación en los fluidos corporales⁷.

CLORO-HIDROGENOASPARTATO DE MAGNESIO TRIHIDRATO

El ácido aspártico (Figura 1), junto con el glutámico, son candidatos obvios para acompañar al magnesio, puesto que cuidadosas investigaciones de los sitios de enlace de este ion en proteínas, muestran que los grupos ácidos de estos aminoácidos son los puntos de fijación del Mg^{2+} . Además, existe suficiente evidencia de que ambos ácidos forman complejos débiles con el magnesio, lo cual es decisivo para su transporte a través de las membranas, y más importante aún, a través de la barrera sangre-hígado. Esta complejación es reversible y el catión es liberado al producirse cambios sutiles en el transportador⁸.

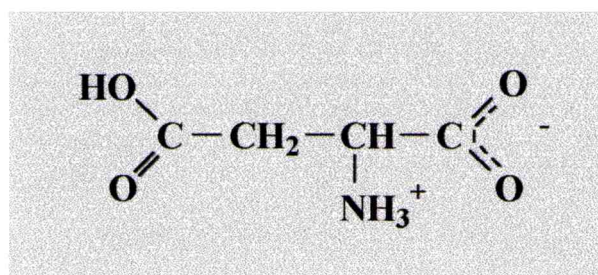


Figura 1: Esquema del ácido L-aspartico.

Dependiendo del pH de la solución, y por ende del grado de deprotonación, el ácido L-aspartico forma dos series de complejos binarios con el magnesio. Se ha demostrado que la especie predominante a pH 7, el dianión aspartato (L-Asp^{2-}), funciona como ligando

⁸ Schmidbaur, H.; Wilkinson, D. L.; Schier, A.; Helbig, J. y Manninger, G.; *New J. Chem*, **18**, 507, (1994).

tridentado, con ambos grupos carboxilato y el grupo amino como centros donores⁹, mientras que el monoanión L-aspartato (L-AspH^- , con su función amino protonada), predominante a $\text{pH} \leq 7$, actúa sólo como bidentado¹⁰.

Además de los complejos binarios entre el Mg^{2+} y el aspartato, se pueden obtener compuestos ternarios si se encuentran presentes otros contraiones, como el Cl^- , en cantidades estequiométricas. La información estructural sobre este tipo de compuestos es muy limitada. En el caso del magnesio, una de las especies terapéuticamente más eficiente es el $\text{Mg(L-AspH)Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Este compuesto puede administrarse por vía oral y, además de emplearse como suplemento de magnesio, tiene otras acciones terapéuticas interesantes, ya que actúa como estabilizador de membranas. Por otro lado, la resorción del $\text{Mg(L-AspH)Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ es bastante superior a la del MgSO_4 y además no se han detectado efectos colaterales indeseables asociados al anión. Los tratamientos por vía oral han mostrado su eficacia en los siguientes casos: ⁶

- ◆ Hipomagnesemias producidas por dietas defectuosas en Mg(II) , problemas en la absorción o excreción elevada del metal, o aumentos en la demanda de magnesio, acompañados por otros síntomas.
- ◆ Síndrome tetánico, acompañado o no por hipomagnesemia.
- ◆ Constipación, en particular si viene acompañada con síntomas espásticos.
- ◆ Desordenes diuréticos asociados a tratamientos de hipertensión arterial.
- ◆ Hipertensión inducida por estrés.
- ◆ Arritmias cardíacas.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

El $\text{Mg(L-AspH)Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se puede obtener a partir de soluciones acuosas que contengan una relación molar 1:1:1 de Mg^{2+} , HAsp^- y Cl^- .^{7,8} En este caso, se utilizó MgO como fuente de magnesio y HCl como fuente de cloruros. En un procedimiento típico de síntesis, se suspendió, en un pequeño volumen de agua destilada, 2,015 g de MgO con 6,65 g de ácido L-aspartico, inmediatamente se agregó, gota a gota, 4,15 mL de ácido clorhídrico concentrado. La solución fue perdiendo turbidez hasta que, al completar el agregado de todo

⁹ Schmidbaur, H.; Müller, G.; Riede, J.; Manninger, G. y Helbig, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 1013, (1986).

¹⁰ Flook, R. J.; Freeman, H. C.; Moove, C. J. y Scudden, M. L., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 753, (1973).

el ácido, quedó completamente transparente. Para obtener el complejo es necesario liofilizar la solución resultante^{7,8}. Por otro lado, se encontró que es posible aislar el mismo compuesto precipitándolo mediante el agregado de un exceso de metanol en la solución acuosa. En este caso, el precipitado obtenido se dejó en contacto con la solución alcohol/agua durante uno o dos días y posteriormente se lo filtró. Luego de lavarlo con metanol frío, el sólido se secó en un desecador con ácido sulfúrico al vacío.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

Lamentable, pero no inesperadamente, el producto liofilizado y el precipitado con metanol son completamente amorfos a los rayos X. No obstante, Schmidbaur y col.⁸ pudieron obtener monocristales a partir de soluciones concentradas del complejo por lenta evaporación del solvente, a temperatura ambiente. Los cristales transparentes aparecen luego de más de 15 meses.

El $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ cristaliza en el grupo espacial monoclinico P2_1 con dos unidades cristalográficamente diferentes en la celda unidad. Posee una estructura en capas, donde los aniones cloruro y una de las tres moléculas de agua se encuentran entre láminas de composición $[\text{Mg}(\text{L-AspH})(\text{H}_2\text{O})_2]^+_n$. Las capas consisten en polímeros catiónicos con los átomos de magnesio en un entorno octaédrico. Los aniones hidrogeno-aspartato actúan como ligandos quelantes a través de sus grupos α - y β -carboxilato, el grupo amino está protonado y no tiene contacto con el metal. Los sitios de coordinación remanentes, del octaedro, son ocupados por dos oxígenos de moléculas de agua y por dos oxígenos carbonílicos de complejos vecinos. En la Figura 2 se muestra la esfera de coordinación de una de las dos unidades presentes en la celda unitaria.

Las capas están conectadas por puentes de hidrógeno a las moléculas de agua intersticiales. Los cloruros se enlazan, también a través de hidrógeno, a los grupos amonio. Dos capas adyacentes son cristalográficamente no equivalentes, pero las diferencias estructurales son casi inadvertibles.

El $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ es, entonces, una fase discreta y no una mezcla de dos o más componentes. La estructura sugiere que este complejo se degradará muy lentamente, situación que seguramente le confiere un interés muy particular en relación con la suplementación de magnesio. Efectivamente, esta droga aparece hasta ahora como una de las formas más útiles y potentes para realizar esta suplementación.

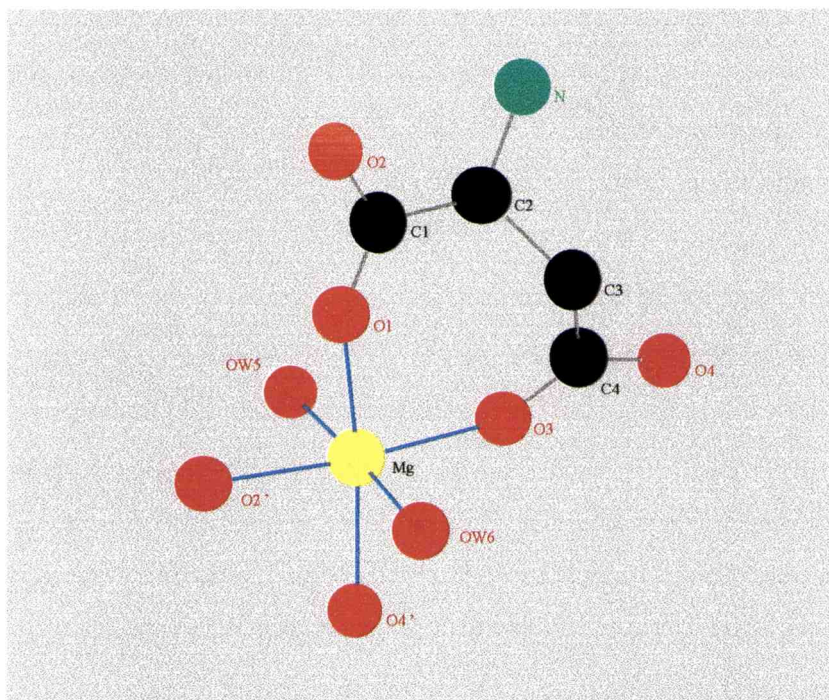


Figura 2: Estructura cristalina del $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: esfera de coordinación del Mg, en una de las dos unidades presentes en la celda unitaria del compuesto.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

En las Figuras 3 y 4 se presentan los espectros infrarrojos del ácido L-aspartico y del $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ respectivamente. La posición de las bandas para ambos compuestos se encuentra detallada, junto con su asignación, en la Tabla 2. Se midió el espectro Raman del complejo, pero no se obtuvieron señales de buena calidad, tal vez por la naturaleza amorfa del mismo.

ESPECTRO INFRARROJO DEL ÁCIDO L-ASPÁRTICO

El ácido L-aspartico, por ser un aminoácido, aparece como zwitterion en su forma cristalina¹¹ (Figura 1). Por esta razón presentará las absorciones características de los grupos

¹¹ Lenninger, A.L.; Nelson, D.L. y Cox, M.M.; *Principios de Bioquímica*, Ed. Omega, Barcelona, 1995.

carboxilato (COO^-) y amina protonado (NH_3^+). Además, como se trata de un ácido dicarboxílico, el segundo grupo ácido no está ionizado y se podrán observar las vibraciones del grupo COOH , es decir los modos correspondientes a los grupos C=O y C-OH ¹².

La asignación completa del espectro infrarrojo del ácido L-aspártico y sus derivados isotópicos, fue reportada por López Navarrete y col¹³.

La banda muy intensa y ancha que aparece a 3011 cm^{-1} se puede atribuir al grupo O-H ($\nu(\text{OH})$). Esa banda también presenta varios picos más débiles, a menores frecuencias que el pico principal, los cuales usualmente aparecen en el espectro infrarrojo de los ácidos carboxílicos en estado sólido, como consecuencia de los puentes de hidrógeno intermoleculares. Dentro de la misma zona, y superpuestos con la banda anterior, se encuentran los modos de estiramiento simétrico y antisimétrico del grupo NH_3^+ . De este mismo grupo, se pueden observar las deformaciones simétricas y antisimétricas. Estas aparecen a 1646 cm^{-1} para $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$ y 1514 cm^{-1} para $\delta_{\text{s}}(\text{NH}_3^+)$. Las bandas situadas en 1118 y 1150 cm^{-1} pueden ser asignadas al rocking del NH_3^+ ($\rho(\text{NH}_3^+)$).

La banda correspondiente al estiramiento del carbonilo del ácido carboxílico ($\nu(\text{C=O})$) se observa a 1691 cm^{-1} . Por otro lado, el estiramiento carbono-oxígeno ($\nu(\text{C-OH})$) aparece, acoplado junto con la deformación en el plano del enlace O-H ($\delta(\text{OH})$) del mismo grupo, a dos números de onda diferentes: un hombro en 1400 cm^{-1} y otro en 1255 cm^{-1} .

El grupo carboxilato (COO^-) presenta dos modos de estiramiento muy característicos, el simétrico y el antisimétrico. La banda correspondiente a $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ está en 1608 cm^{-1} y la correspondiente a $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ en 1418 cm^{-1} .

Las deformaciones del grupo metileno aparecen entre 1310 y 800 cm^{-1} : el wagging de este grupo está en 1303 cm^{-1} , el twisting en 1248 cm^{-1} y el rocking en 874 cm^{-1} . Las bandas en 1357 y 1335 cm^{-1} se asignan a deformaciones del grupo C-H .

Por debajo de 1000 cm^{-1} , se manifiestan los modos de deformación y torsión de diferentes grupos, CH_2 , NH_3^+ , COOH . También en esta zona se observan los modos de la cadena carbonada, como los estiramientos C-C y C-N y las deformaciones del esqueleto principal.

¹² Lin-Vien, D.; Colthup, N.B.; Fateley, W.G. y Grasselli, J.D.; *The Handbook of Infrared and Raman Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, Boston, 1991.

¹³ López Navarrete, J.T.; Hernández, V. y Ramírez, F.J.; *Biopolymers*, **34** 1065, (1994).

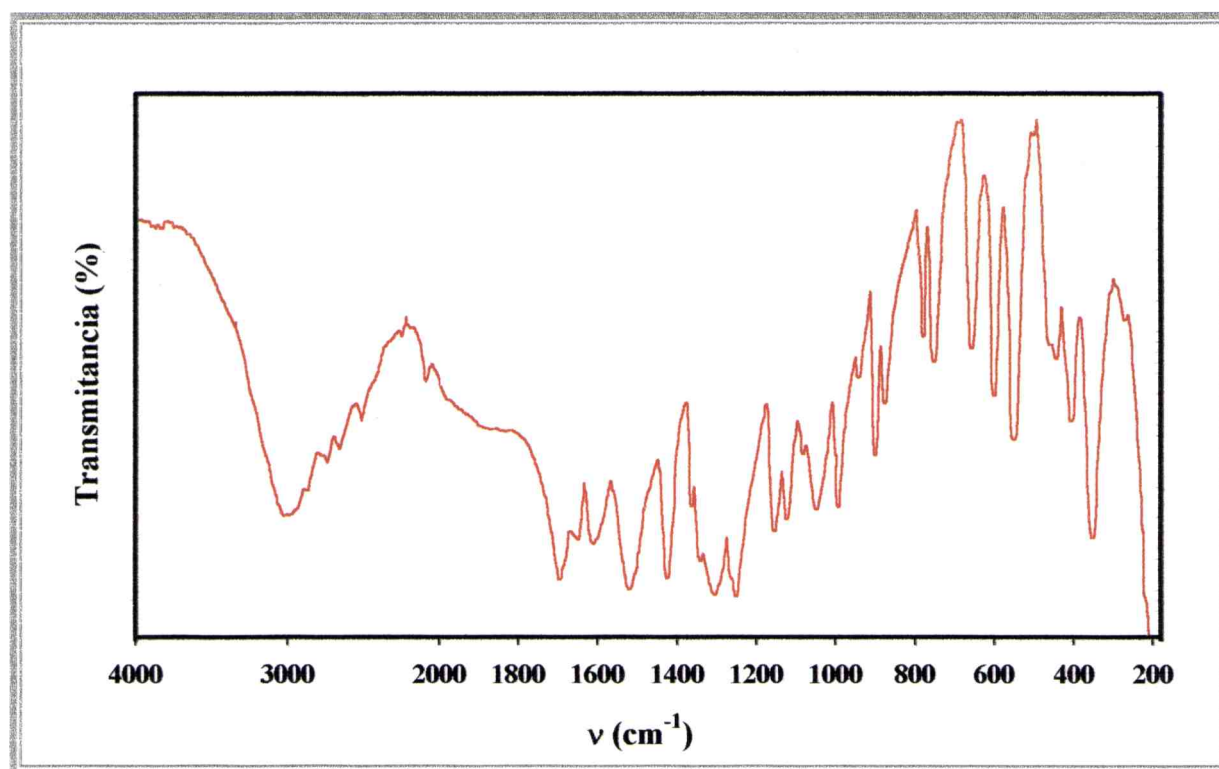


Figura 3: Espectro infrarrojo del ácido aspártico en la región de 4000 a 180 cm^{-1} .

ESPECTRO INFRARROJO DEL $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

El espectro infrarrojo de este compuesto presenta menor número de bandas en comparación con el del ligando. Además, dichas bandas son muy anchas y poco definidas, involucrando, probablemente, más de un modo de vibración (Figura 4).

En la zona alta del espectro aparece una banda intensa muy ancha, dentro de la cual estarían incluidos los modos de estiramiento de los grupos OH del H_2O , CH, CH_2 y NH_3^+ . Esta banda está centrada en 3400 cm^{-1} , desplazada a mayores frecuencias con respecto a la misma banda para el ácido L-aspártico, probablemente debido a que la frecuencia de estiramiento $\nu(\text{OH})$, la más intensa de estos estiramientos, corresponde a grupos diferentes. En el caso del ácido, al grupo COOH y en el caso del complejo, al agua.

Al formarse el complejo, el ligando pierde un H^+ de su grupo ácido, por lo que no se observan las vibraciones del grupo COOH . Las bandas correspondientes al grupo carboxilato se encuentran desplazadas con respecto al ácido, debido a que por este grupo se

une al magnesio. El estiramiento asimétrico, $\nu_{as}(\text{COO}^-)$, se observa a 1617 cm^{-1} y el simétrico, $\nu_s(\text{COO}^-)$, a 1420 cm^{-1} . Si comparamos el valor de $\Delta\nu$ ($\Delta\nu = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$) para el ligando y para el complejo, podemos ver que estos son cercanos entre sí (190 y 197 cm^{-1} respectivamente). Esto concuerda con el hecho de que el aspartato ácido está actuando como puente entre dos iones metálicos¹⁴, a través de sus grupos COO^- .

Las deformaciones de los grupos CH y CH_2 aparecen levemente desplazadas, observándose como bandas muy anchas, a 1351 cm^{-1} para CH y a 1314 , 1233 y 855 cm^{-1} para CH_2 .

Por debajo de 800 cm^{-1} se observan las deformaciones del grupo carboxilato, en 785 cm^{-1} la deformación fuera del plano (γ) y en 665 cm^{-1} la deformación en el plano (δ).

Para el complejo aparecen dos bandas adicionales, en 534 cm^{-1} se observa el rocking del agua, y en 368 cm^{-1} el estiramiento Mg-O .

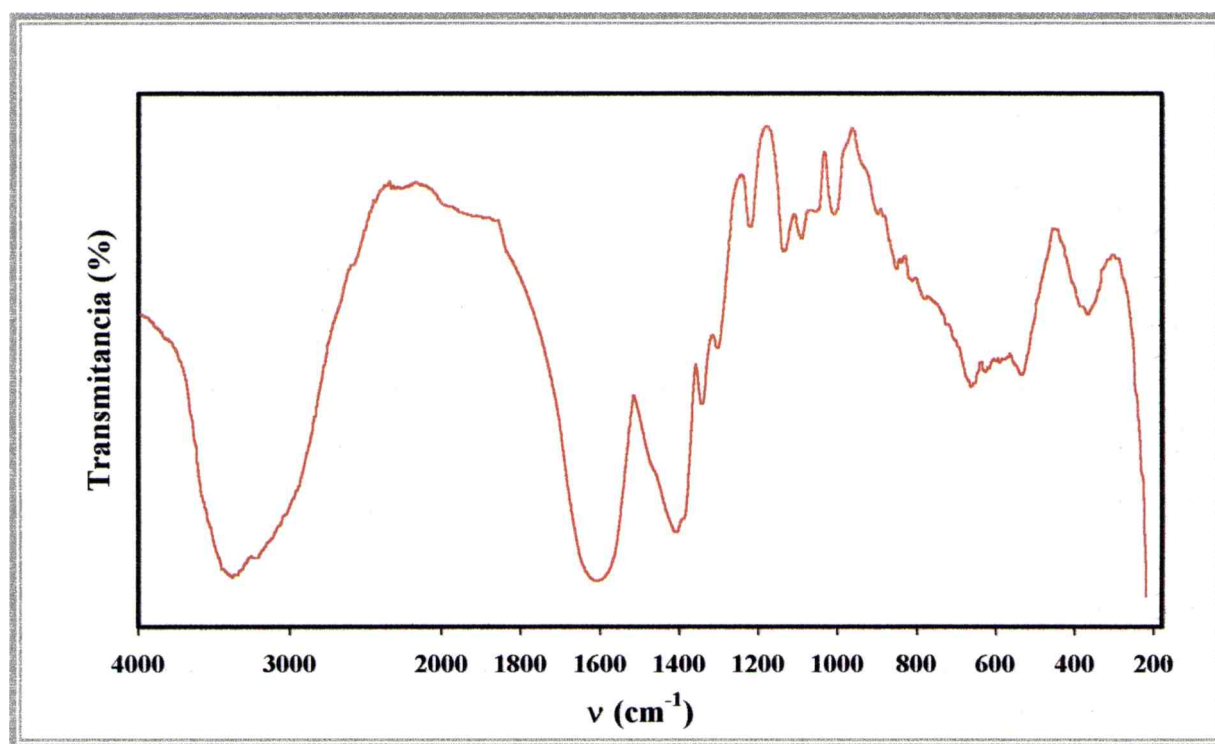


Figura 4: Espectro infrarrojo del $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en la región de 4000 a 180 cm^{-1} .

¹⁴ Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

Ácido L-aspartico	Mg(HAsp)Cl.3H ₂ O	Asignación
3011 mf,a	3400 mf, a	$\nu(\text{OH})$
2930mf		$\nu_s(\text{CH}_2)$
2870 m		
2658 m		
2509 m		
2078 m		
1691 mf		$\nu(\text{C=O})$
1646 m		$\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$
1608 m	1617 mf, a	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1514 mf	1500 h	$\delta_s(\text{NH}_3^+)$
1418 f	1420 f	$\nu_s(\text{COO}^-)$
1400 h		$\nu(\text{C-OH}) + \delta(\text{OH})$
1357 m	1351 m	$\delta(\text{CH})$
1335 h		
1303 m	1314 m	$w(\text{CH}_2)$
1255 h		$\nu(\text{C-OH}) + \delta(\text{OH})$
1248 mf	1233 m	$\tau(\text{CH}_2)$
1150 f	1144 m	$\rho(\text{NH}_3^+)$
1118 m	1102 m	
1078 m	1063 m	$\nu(\text{C-N})$
1042 f		
988 f	1017 m	$\nu(\text{C-C})$
935 md		$\gamma(\text{OH})$
897 m	905 d	$\nu(\text{C-C})$
874 m	855 d	$\rho(\text{CH}_2)$
776 m	785 d	$\gamma(\text{OCO}^-)$
750 m	665 m	$\delta(\text{CO}_2^-)$
654 f		$\delta(\text{COOH})$
597 f		$\delta(\text{CO}_2^-)$
550 f		$\delta(\text{COOH})$
	534 m	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
505 d		
463 h		$\tau(\text{NH}_3^+)$
450 m		$\delta(\text{cadena carbonada})$
412 m		$\tau(\text{cadena carbonada})$
	368 m	$\nu(\text{Mg-O})$
356 mf		
		$\delta(\text{cadena carbonada})$

Tabla 2: Espectro infrarrojo del ácido L-aspartico y del Mg(HAsp)Cl.3H₂O: posición y asignación de las bandas.

ANÁLISIS TÉRMICO DEL $\text{Mg}(\text{HAsp})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

El termograma del compuesto se muestra en la Figura 5. La reacción global de pirólisis se puede esquematizar de la siguiente manera:



Esto implica una pérdida de masa total de 83,60% que está de acuerdo con el valor encontrado experimentalmente de 83,40%. El hecho de que el producto final es óxido de magnesio se confirmó a través del espectro infrarrojo del residuo, comparándolo con una biblioteca de espectros¹⁵.

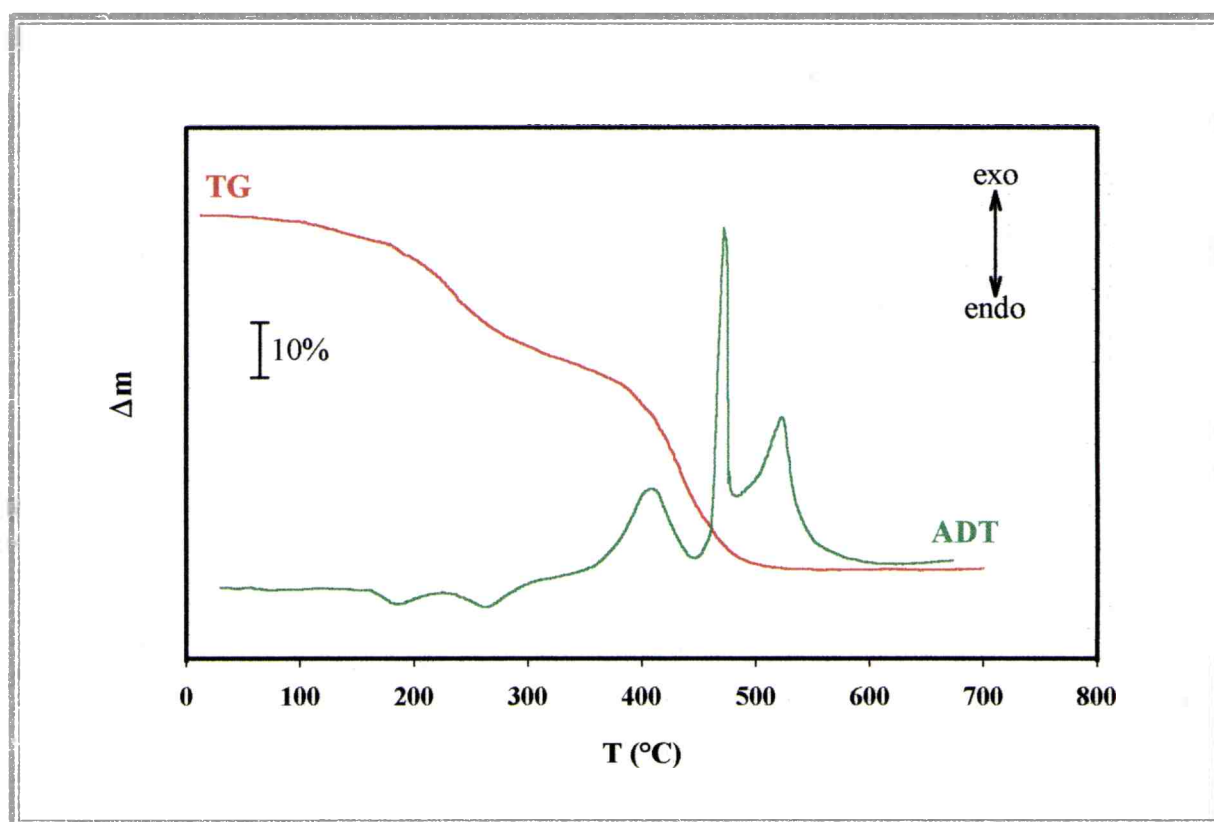


Figura 5: Diagrama de descomposición térmica del $\text{Mg}(\text{L-AspH})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

¹⁵ *The Sadler Standard Spectra. Inorganic and Related Compounds*; file Y 89. Sadler Res. Laboratories. Philadelphia, 1965.

Debido a que el único protón, localizado sobre el grupo amino, está involucrado en un enlace por puente de hidrógeno con el ion cloruro⁸, podemos esperar que el HCl sea eliminado a temperaturas relativamente bajas. Los resultados experimentales confirmarían este hecho: la pérdida de peso por encima de 210 °C es de 14,5 %, y el valor esperado para la pérdida de una molécula de HCl es 14,85%.

Las tres moléculas de agua se liberan en el siguiente paso y en un rango de temperaturas bastante estrecho (210-330 °C), teniendo en cuenta sus diferentes características estructurales.

Los dos procesos mencionados están acompañados de señales endotérmicas de ATD considerablemente débiles, localizadas a 183 y 256 °C.

La degradación final del sólido, que se extiende hasta 650 °C, sucede en dos etapas sucesivas y está relacionada con tres señales exotérmicas de ATD relativamente importantes (416, 470 y 523 °C). Para estas etapas se espera una pérdida de masa de 46,80%, en excelente concordancia con el valor observado experimentalmente de 46,70%.

GLUTAMATO DE MAGNESIO

Las ventajas de los aminoácidos, en relación con la elección del anión o ligando que acompañará al magnesio en un compuesto con posibilidades de ser utilizado como suplemento, ya fueron mencionadas.

Por otro lado, la formación de complejos entre aminoácidos y proteínas con metales alcalinotérreos, principalmente magnesio y calcio, desempeña un rol muy importante en diversos procesos biológicos. Se ha sugerido que unidades de aspartato y glutamato son las principales mediadoras en las interacciones entre proteínas y metales como magnesio o calcio¹⁶.

El ácido glutámico (Figura 6) puede actuar como ligando polidentado, al igual que el ácido aspártico. Los posibles sitios donores en este aminoácido son los dos grupos carboxilato y el grupo amina.

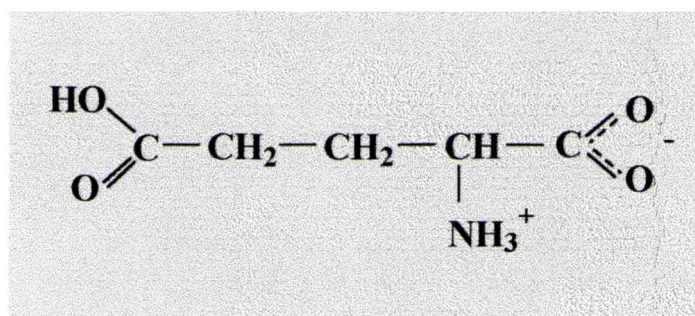


Figura 6: Esquema del ácido L-glutámico.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Se preparó una solución con 14,7 g de ácido L-glutámico (0,1 mol) en 50 mL de agua destilada, a la cual se le agregó 5,83 g de hidróxido de magnesio (0,1 mol), agitando para homogeneizar. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas, se filtró en caliente y se enfrió hasta temperatura ambiente. El filtrado se concentró hasta la mitad de su volumen en rotavapor y se dejó en reposo. Al cabo de varios días se preparó una nueva solución con 14,7 g del ácido y 11,4 g de hidróxido de potasio en 25 mL de agua destilada, la

¹⁶ Schmidbaur, H., Bach, I., Wilkinson, D. L. y Müller, G., *Chem. Ber.*, **122**, 1433, (1989)

cual se agregó a la solución anterior, calentando la mezcla a reflujo por un corto tiempo. La solución clara resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Luego de tres días se obtuvo un abundante precipitado microcristalino que corresponde al compuesto de fórmula $\text{Mg}(\text{L-Glu}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ donde L-Glu es glutamato.

La pureza de esta muestra se determinó comparando su difractograma con el obtenido con el programa POWDERCELL¹⁷.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

Los cristales de glutamato de magnesio contienen unidades monoméricas del complejo, en las cuales el metal está hexacoordinado con un dianión glutamato y cuatro moléculas de agua. La unión del magnesio con el glutamato ocurre a través del átomo de nitrógeno y de uno de los átomos de oxígeno del grupo carboxilato cercano al grupo amino, formando de esta manera un anillo de cinco miembros (Figura 7). El otro grupo carboxilato, si bien no participa del enlace de coordinación, está involucrado en enlaces por puente de hidrógeno entre moléculas vecinas¹⁶.

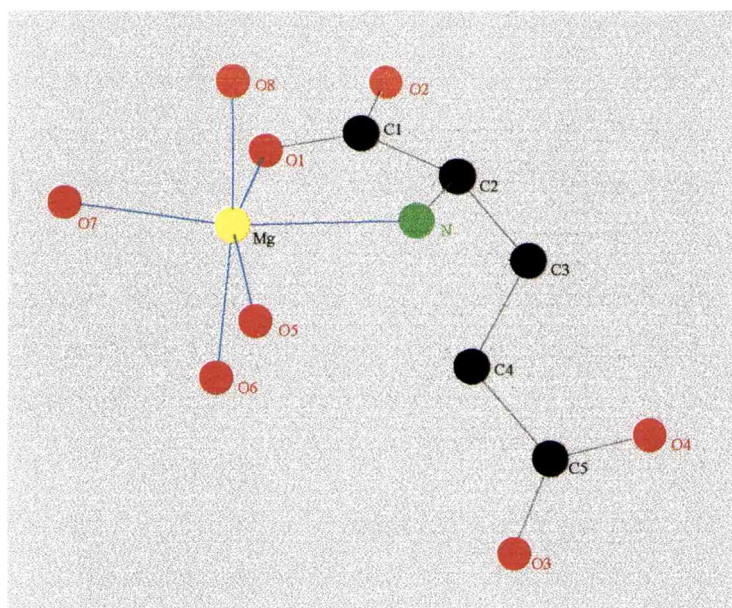


Figura 7: Estructura cristalina del $[\text{Mg}(\text{L-Glu})(\text{H}_2\text{O})_4]$: esquema de la esfera de coordinación del $\text{Mg}(\text{II})$

¹⁷ Kraus, W. y Nolze, G., *J. Appl. Crystallog.* **29**, 301, (1996).

Estas características son sorprendentes, puesto que, como se vio en el compuesto análogo de aspartato, el aminoácido actúa como ligando tridentado con los dos grupos carboxilato y el grupo amino coordinados al metal⁷.

No obstante, es probable que en solución se conserve la estructura del estado sólido de este compuesto, mientras que en otros casos los polímeros de coordinación del cristal son degradados al hidratarse, durante el proceso de disolución, para dar los monómeros solvatados.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Los espectros infrarrojo del ácido L-glutámico y del glutamato de magnesio se muestran en las Figuras 8 y 9 respectivamente. El rango analizado fue entre 4000 y 180 cm^{-1} . La posición de las bandas para ambas especies se encuentra detallada, junto con su asignación, en la Tabla 3.

ESPECTRO INFRARROJO DEL ÁCIDO L-GLUTÁMICO

El ácido L-glutámico, en estado sólido, presenta estructura de zwitterion, forma típica en que aparecen los aminoácidos¹¹. De acuerdo con el esquema de la Figura 6, posee dos grupos carboxílicos, uno protonado y el otro ionizado. Además tiene una función amina que también se encuentra protonada. Las bandas del espectro infrarrojo corresponden, principalmente, a estos grupos.

Los espectros vibracionales (infrarrojo y Raman) de este aminoácido, corroborado por datos isotópicos (D y ^{15}N)¹⁸ y por análisis de coordenadas normales¹⁹, fueron reportados hace algunos años.

La banda ancha que se observa en la zona alta del espectro, con tres componentes a 3140, 3058 y 2974 cm^{-1} , corresponde a los estiramientos de los grupos NH_3^+ , OH y CH_2 , respectivamente.

La función ácida no ionizada presenta sus dos bandas características, $\nu(\text{C}=\text{O})$ a 1662 cm^{-1} y $\nu(\text{C}-\text{O})$ a 1377 y 1233 cm^{-1} , esta última acoplada con la deformación de los OH del

¹⁸ López Navarrete, J.T., Hernández, V. y Ramírez, F.J., *J. Raman Spectrosc.*, **25**, 861, (1994).

¹⁹ Ramírez, F.J., y López-Navarrete, J.T., *Spectrochim. Acta*, **51A**, 293, (1995).

mismo grupo. Por otro lado, las vibraciones del grupo carboxilato se pueden identificar como la banda ubicada a 1516 cm^{-1} para el estiramiento asimétrico y la banda intensa a 1419 cm^{-1} para el estiramiento simétrico.

La deformación asimétrica de la función NH_3^+ aparece como dos señales muy intensas a 1644 y 1616 cm^{-1} , al igual que en otros aminoácidos. Otro modo de deformación de este grupo se observa a 1151 y 1126 cm^{-1} .

El grupo metileno, CH_2 , posee varios modos de deformación, los cuales se manifiestan a 1436 , 1213 , 1258 , 1076 , 864 y 806 cm^{-1} . Asimismo, las deformaciones del CH se observan a 1352 y 1312 cm^{-1} .

Por debajo de los 1100 cm^{-1} aparecen las señales de los modos de vibración de la cadena carbonada: estiramientos C-C y C-N a 1056 , 967 , 970 y 911 cm^{-1} y deformaciones a 539 , 415 , 400 y 375 cm^{-1} . También en esta zona se pueden asignar los modos de deformación del COOH y del COO^- , a 760 y 710 cm^{-1} .

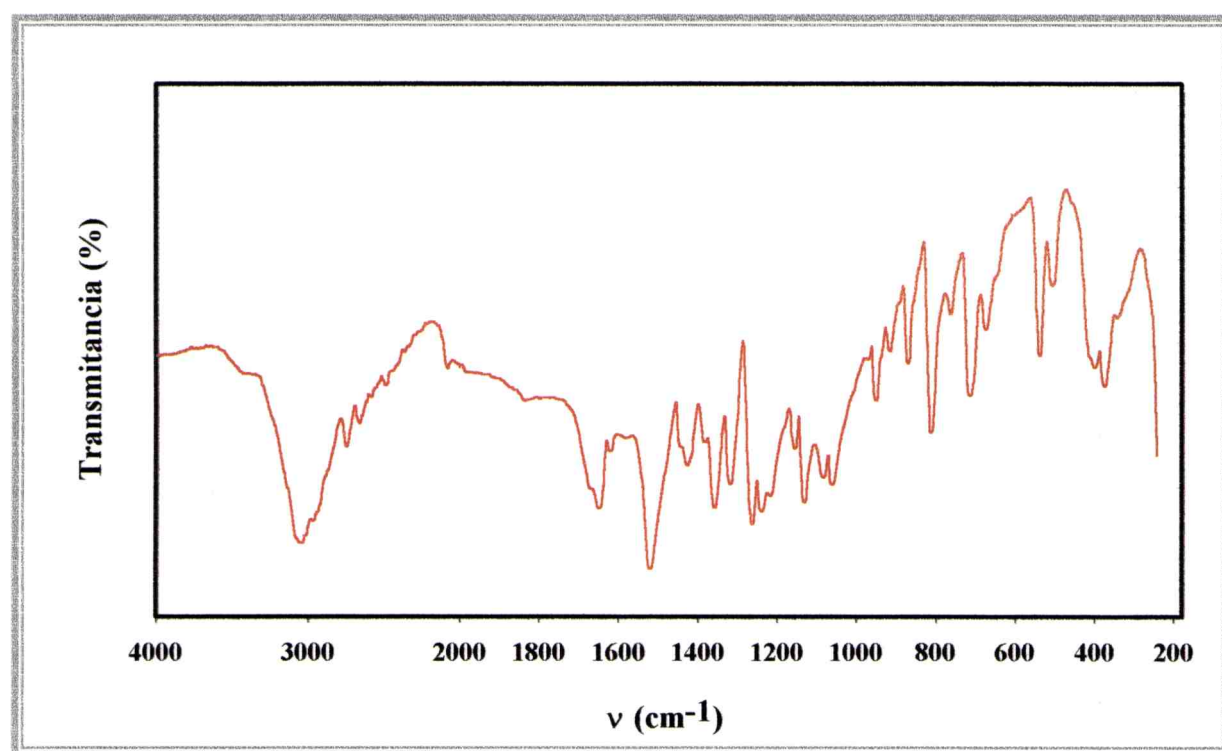


Figura 8: Espectro infrarrojo del ácido L-glutámico en la región de 4000 a 180 cm^{-1} .

ESPECTRO INFRARROJO DEL GLUTAMATO DE MAGNESIO

El espectro infrarrojo del complejo presenta algunas diferencias respecto al del ligando libre.

La banda asignada al estiramiento del grupo amina protonado, se desplaza a frecuencias más bajas, debido, probablemente, a que este grupo constituye uno de los sitios de unión con el magnesio y con la consecuente pérdida del protón.

Los modos de vibración del grupo metileno experimentan pequeños corrimientos, como consecuencia del diferente plegado de la molécula, al unirse al ion metálico.

Por la forma en la que se encuentra unido el glutamato al magnesio, se pueden identificar dos tipos de vibraciones de los grupos carboxilato. Las señales del COO^- que está unido al metal aparecen a 1616 y 1575 cm^{-1} para el estiramiento asimétrico y a 1407 cm^{-1} para el estiramiento simétrico. Por otro lado, el COO^- libre presenta su ν_{as} a 1711 y 1680 cm^{-1} y su ν_{s} a 1426 cm^{-1} .

La banda que se manifiesta a 323 cm^{-1} y que no se observa en el espectro del ácido glutámico, puede ser asignada, tentativamente, al estiramiento Mg-O .

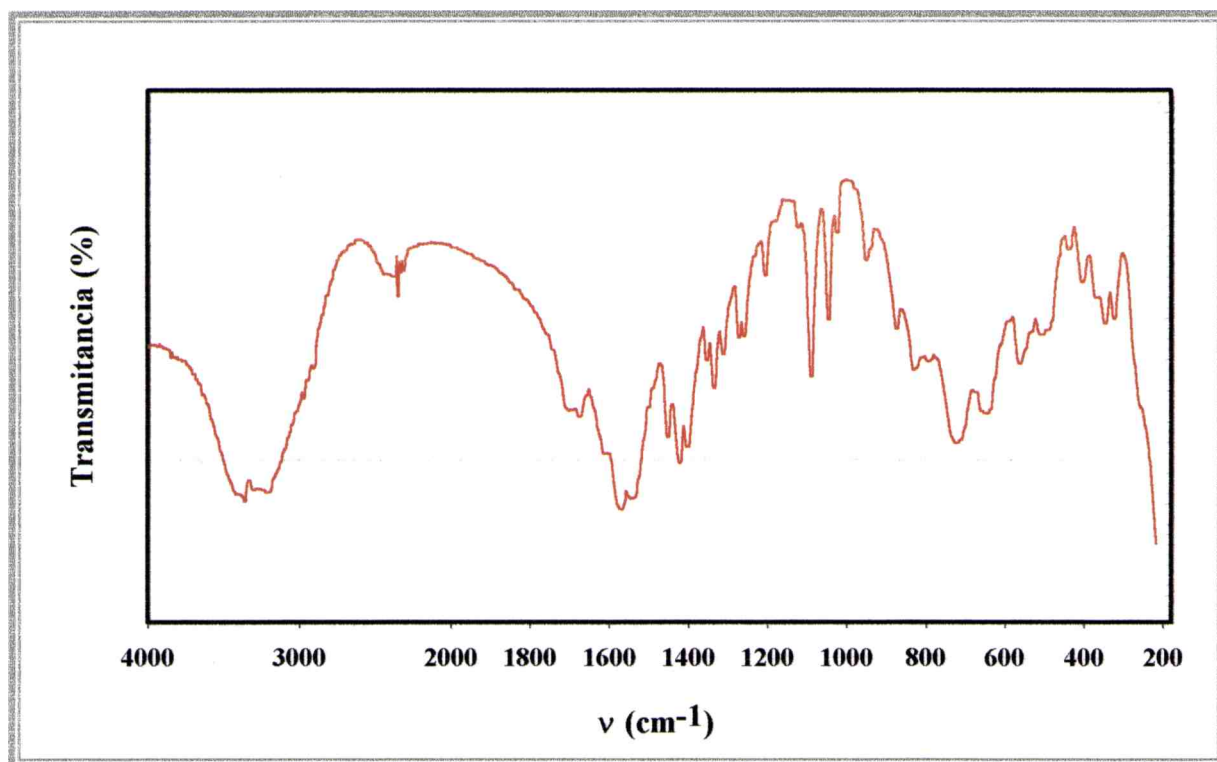


Figura 9: Espectro infrarrojo del glutamato de magnesio en la región de 4000 a 180 cm^{-1} .

Ácido L-glutámico	Glutamato de Magnesio	Asignación
3140 h		$\nu(\text{NH}_3^+)$
	3367 f, a 3308 d 3220 f, a	$\nu(\text{NH}_2)$
3058 mf, a		$\nu(\text{OH})$
3015 d 2974 f	2975 d 2953 d	$\nu(\text{CH}_2) + \nu(\text{CH})$
2739 m 2654 m 2487 d 2079 m	2913 d 2445 m	
	1711 f 1680 mf	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^- \text{ libre})$
1662 m		$\nu(\text{C=O})$
1644 f 1616 mf		$\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$
1516 m	1616 h 1575 mf	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
	1552 f	
1436 m	1456 f	$\delta(\text{CH}_2)$
	1426 mf	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^- \text{ libre})$
1419 f	1407 f	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1377 m		$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{OH})$
1352 f 1312 m	1358 m 1339 f 1317 m	$\delta(\text{CH})$
1258 f	1276 m 1263 m	$\omega(\text{CH}_2)$
1233 m		$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{OH})$
1213 m	1208 m	$\tau(\text{CH}_2)$
1151 m 1126 f		$\rho(\text{NH}_3^+)$
	1185 d 1125 d	$\rho(\text{NH}_2)$
1076 m	1093 mf	$\tau(\text{CH}_2)$
1056 m 967 d	1049 f	$\nu(\text{CN}) + \nu(\text{CC})$
	1027 m 981 d 952 f	
970 d		$\rho(\text{CH}_2) + \nu(\text{CN})$
911 m		$\nu(\text{CC})$
864 f 806 f	878 m	$\rho(\text{CH}_2)$
	835 f 798 d	
760 m		$\gamma(\text{OCO}^-)$
	728 f 713 h	$\delta(\text{COO}^-)$
	679 d	
710 f		$\delta(\text{COOH})$
	652 f	$\delta(\text{COO}^-)$
539 f	565 m	$\delta(\text{CCN})$
506 m	511 m	
458 d		
415 h 400 f 375 f	438 m 404 m 370 d 346 m	$\delta(\text{CCC})$
	323 m	$\nu(\text{Mg-O})$

Tabla 3: Espectros infrarrojo del ácido glutámico y del glutamato de magnesio: posición y asignación de las bandas.

CITRATO DE MAGNESIO

Algunas reacciones enzimáticas que involucran al ácido cítrico (Figura 10) como sustrato, dependen de ciertos iones metálicos divalentes como cofactores esenciales, es decir son necesarios para su activación y funcionamiento. Entre ellos podemos mencionar al Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} y Mg^{2+} . La aconitasa, enzima involucrada en la conversión de citrato en isocitrato, presenta un requerimiento específico por el ion ferroso²⁰. Otras enzimas como la citratasa²¹ y la enzima fijadora del citrato²² poseen menor selectividad en sus requerimientos metálicos y son activadas en diferente medida por varios de los metales mencionados. Estas dos enzimas fijan el ion citrato para formar un ion oxalacetato y un ion acetato. El acetato producido por el sistema de la enzima fijadora del citrato se encuentra en forma de acetil coenzima A.

Un mecanismo sugerido por algunos autores²³ para la acción de la citratasa requiere que el ion citrato sea complejoado por el metal al tiempo que se produce la reacción. De esta situación deriva la importancia de conocer el comportamiento de los complejos del ion citrato con metales divalentes como el magnesio.

Por otro lado, por ser una molécula que se encuentra presente en algunos ciclos biológicos, es interesante plantear la utilización de un complejo de citrato con magnesio, para la suplementación de este metal, como ya lo han hecho otros autores⁷.

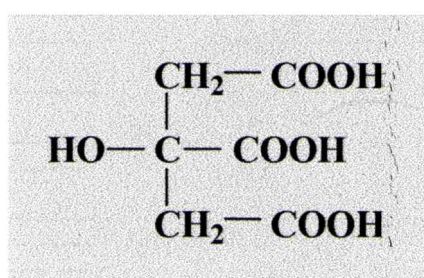


Figura 10: Esquema del ácido cítrico.

²⁰ Morrison, J. F., *Biochem. J.*, **58**, 685 (1954).

²¹ Siva Raman, C., *Biochim. Biophys. Acta*, **52**, 212 (1961).

²² Srere, P. A., *J. Biol. Chem.*, **236**, 50 (1961).

²³ Dagley, S y Dawes, E. A., *Biochim. Biophys. Acta*, **17**, 177 (1955).

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Se prepararon 30 mL de una solución acuosa que contenía $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y ácido cítrico en relación molar 3:2. Dicha solución se calentó por encima de 85°C en un baño de agua y se agregó un exceso de propanol con el fin de producir dos fases. En la interfase líquida se formaron cristales de composición $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{MgC}_6\text{H}_5\text{O}_7(\text{H}_2\text{O})]_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, los cuales, finalmente, se depositaron en el fondo del vaso de precipitados²⁴. Se realizaron diferentes ensayos utilizando 1-propanol y 2-propanol para formar la capa orgánica. Se encontró que con 2-propanol la cristalización ocurre más rápidamente y la calidad del producto cristalino es superior.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

De acuerdo con el análisis elemental de la sustancia y con el estudio de su estabilidad térmica, se determinó que el producto aislado es el pentahidrato, en contraposición con el dihidrato descrito en la literatura²⁴. Los resultados del análisis elemental se detallan en la Tabla 4.

El estudio cristalográfico de este complejo²⁴, el cual pertenece al grupo espacial monoclinico $P2_1/n$ con $Z=2$, muestra que los cationes $\text{Mg}(\text{II})$ están sólo parcialmente presentes como un verdadero complejo con el ion citrato como ligando.

Elemento	C	H
% experimental	21,01	5,28
% calculado	21,03	5,30

Tabla 4: Resultados del análisis elemental del citrato de magnesio.

La estructura puede ser descrita por la fórmula $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+} \cdot 2[\text{MgC}_6\text{H}_5\text{O}_7(\text{H}_2\text{O})]^- \cdot n\text{H}_2\text{O}$ debido a que cada ion citrato compleja a un ion $\text{Mg}(\text{II})$ como ligando tridentado, a través de

²⁴ Johnson, C. K., *Acta Crystallog.*, 18, 1004 (1965).

los oxígenos de uno de sus grupos carboxilato terminales, del grupo carboxilato central y el oxígeno del grupo oxidrilo (Figura 11 a)). El grupo carboxilato restante actúa como puente entre diferentes iones magnesio.

De esta manera las unidades magnesio-citrato se encuentran enlazadas unas a otras formando una estructura en cadena extendida. El ion $Mg(II)$ restante, que está presente como un hexacuoco complejo (Figura 11 b)), se enlaza a través de puentes de hidrógeno con el resto de la estructura. Un esquema general de la red así generada se muestra en la Figura 12.

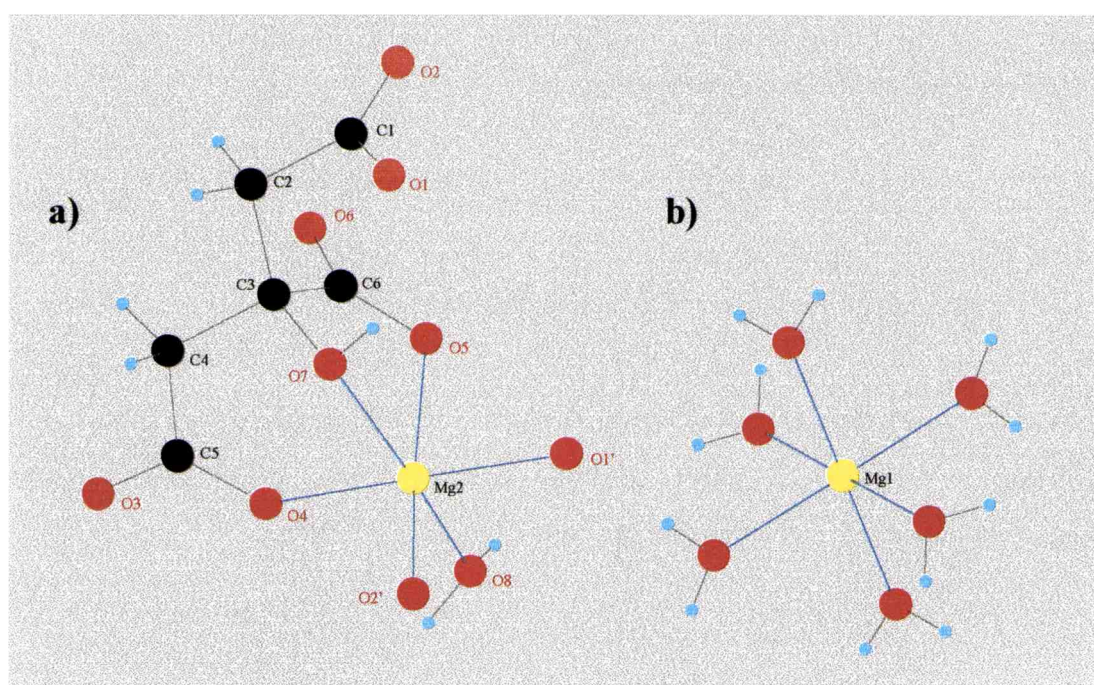


Figura 11: Estructura cristalina del $[Mg(H_2O)_6][MgC_6H_5O_7(H_2O)]_2 \cdot 5H_2O$: esquema de las diferentes esferas de coordinación del $Mg(II)$ presentes en el compuesto, a) citrato-complejo y b) acuocomplejo.

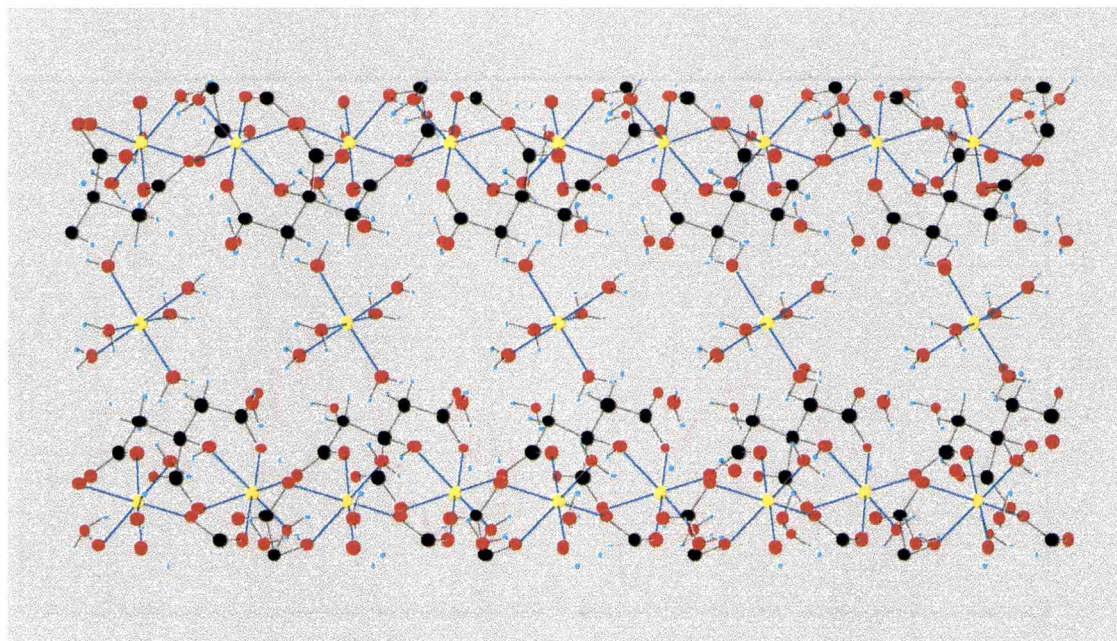


Figura 12: Estructura cristalina del $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6][\text{MgC}_6\text{H}_5\text{O}_7(\text{H}_2\text{O})]_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: esquema general de la red tridimensional.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Los espectros infrarrojo del ácido cítrico y del citrato de magnesio se muestran en las Figuras 13 y 14 a) respectivamente. El rango analizado fue entre 4000 y 180 cm^{-1} . También se midió el espectro Raman del complejo en el rango entre 4000 y 50 cm^{-1} (Figura 14 b)). La posición de las bandas, así como su asignación, se informa en la Tabla 5.

ESPECTRO INFRARROJO DEL ÁCIDO CÍTRICO

Como se observa en el esquema de la Figura 6 el ácido cítrico es un ácido tricarboxílico, que posee además un grupo oxidrilo sobre el carbono central. Por estas características presentará los modos vibracionales típicos de los grupos OH y COOH, además de los correspondientes a la cadena carbonada¹².

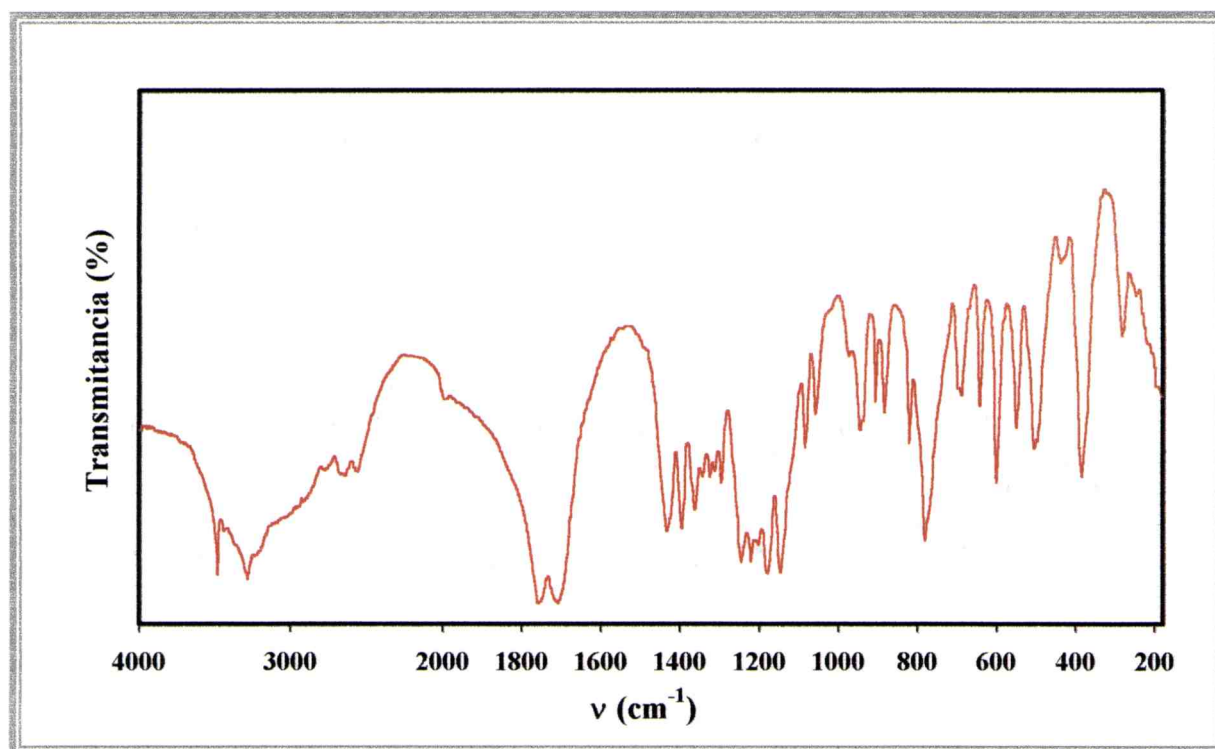


Figura 13: Espectro infrarrojo del ácido cítrico en la región de 4000 a 180 cm^{-1} .

En la zona alta del espectro, en 3494 cm^{-1} y 3293 cm^{-1} , se observa el modo de estiramiento del grupo OH ($\nu(\text{OH})$).

Los grupos ácidos poseen dos bandas características, la correspondiente al estiramiento del doble enlace carbono-oxígeno ($\nu(\text{C}=\text{O})$) y la generada por el estiramiento del enlace simple carbono-oxígeno del grupo COH ($\nu(\text{C}-\text{O})$). En el caso de éste ácido, la primer banda aparece con dos componentes, a 1752 y 1702 cm^{-1} . Este hecho podría deberse a que dos de los grupos ácidos son terminales con respecto a la cadena carbonada y el restante está ubicado sobre el carbono central de la cadena. Esta diferencia de posición produciría el desdoblamiento de la banda. La segunda banda, correspondiente al modo de estiramiento del enlace simple, aparece acoplada con uno de los modos de deformación del grupo CH_2 , $\tau(\text{CH}_2)$, a 1292 cm^{-1} .

También pueden observarse otros modos de deformación del grupo metileno CH_2 . A 1429 cm^{-1} aparece $\delta_{\text{scis}}(\text{CH}_2)$. La deformación tipo wagging se observa acoplada con la deformación del grupo COH a 1393 , 1360 y 1338 cm^{-1} .

El grupo CCO puede presentar dos modos de estiramiento denominados en fase y fuera de fase, los cuales se observan a 1080 y 1053 cm^{-1} para $\nu(\text{CCO})_{\text{fuera de fase}}$ y a 818 cm^{-1} para $\nu(\text{CCO})_{\text{en fase}}$.

La vibración de estiramiento de la cadena carbonada $\nu(\text{C-C})$ aparece como dos bandas a 935 y 882 cm^{-1} .

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL CITRATO DE MAGNESIO

El espectro infrarrojo de este compuesto es comparable con los correspondientes a otros citratos ya estudiados, como por ejemplo citrato de litio^{25,26} y citrato de bismuto²⁷.

En la región de altas frecuencias el espectro infrarrojo solo presenta una banda muy fuerte y ancha, principalmente relacionada con las vibraciones de estiramiento del OH. En el espectro Raman esta región presenta una resolución mucho mayor. El doblete de mediana intensidad con componentes en 3391 y 3204 cm^{-1} , se puede asignar al estiramiento $\nu(\text{OH})$ de las moléculas de agua y la línea fuerte y bien definida a 2995 cm^{-1} corresponde a la vibración del OH del grupo ácido COOH. Los modos de estiramiento de los grupos metileno también se pueden ver como bandas fuertes y bien definidas localizadas a 2977, 2944 y 2913 cm^{-1} .

El multiplete que aparece en el espectro infrarrojo en la región de 1600 cm^{-1} , tiene su origen en la superposición de diferentes modos. La banda, a 1632 cm^{-1} , y el hombro, a 1591 cm^{-1} , corresponden a la combinación de los modos de estiramiento asimétrico de los carboxilatos ($\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$) y deformación del agua ($\delta(\text{H}_2\text{O})$). En esta región el espectro Raman presenta sólo una banda débil, a 1639 cm^{-1} , asignable al estiramiento asimétrico de los carboxilatos. Estas bandas no se observan en el espectro del ligando libre. Por otro lado, el hombro en el espectro IR, a 1694 cm^{-1} puede ser asignado al modo $\nu(\text{C=O})$ de grupos carboxilatos no ionizados.

El segundo multiplete que aparece en el espectro IR, centrado alrededor de 1400 cm^{-1} , también incluye diferentes modos. La banda fuerte que aparece a 1426 cm^{-1} y que no se observa en el espectro del ácido cítrico, corresponde al estiramiento simétrico de los aniones carboxilatos. Las dos bandas siguientes corresponden a deformaciones de los grupos COH y

²⁵ Rao, K. M. y Narayanaswamy, C. K., *Indian J. Pure Appl. Phys.*, **10**, 176, (1972).

²⁶ Tobón-Zapata, G. E., Piro, O. E., Etcheverry, S. B. y Baran, E. J., *Z. Anorg. Allg. Chem.* **624**, 721, (1998).

²⁷ Tobón-Zapata, G. E., Etcheverry, S. B. y Baran, E. J., *Acta Farm. Bonaerense*, **16**, 3, 145, (1997).

CH₂. En el espectro Raman también puede ser identificado el modo $\nu_s(\text{COO}^-)$, el que se manifiesta como una banda muy fuerte situada a 1431 cm⁻¹.

Las vibraciones en el infrarrojo a 1076/1068 cm⁻¹, las cuales usualmente se refieren a movimientos de grupos C-O⁻ de alcoholes deprotonados, pueden ser correctamente asignadas como vibraciones fuera de fase de C-C-O de alcoholes secundarios¹². La correspondiente vibración en fase se observa a 828 cm⁻¹. El primero de estos modos también se aprecia en el espectro Raman, como una banda de mediana intensidad a 1069 cm⁻¹.

Resulta muy complejo realizar asignaciones en el rango espectral por debajo de los 1000 cm⁻¹, debido al importante acoplamiento entre modos diferentes. No obstante, en esta región podemos asignar dos modos de deformación tipo “rocking” de las moléculas de agua que están actuando como ligando, a 763 y 750 cm⁻¹ y 529 cm⁻¹.

Por otro lado, es posible identificar varios de los modos de deformación del grupo metileno: el hombro a 1436 cm⁻¹ corresponde a la deformación tipo “scissors”; en la zona de 1400 cm⁻¹ ya mencionamos el modo “wagging”; en 1284 y 1269 cm⁻¹ aparece el $\tau(\text{CH}_2)$ acoplado con el estiramiento del enlace simple C-O del carboxilato no ionizado; por último el hombro en 839 cm⁻¹ está originado por el “rocking” del CH₂, con su correspondiente banda en el espectro Raman a 837 cm⁻¹.

También podemos asignar uno de los modos de estiramiento del enlace Mg-O, que aparece como un doblete a 333/313 cm⁻¹. Otra banda probablemente relacionada con este tipo de vibraciones podría ser el doblete en 380/363 cm⁻¹, aunque el ácido cítrico libre presenta una banda muy intensa exactamente en 384 cm⁻¹.

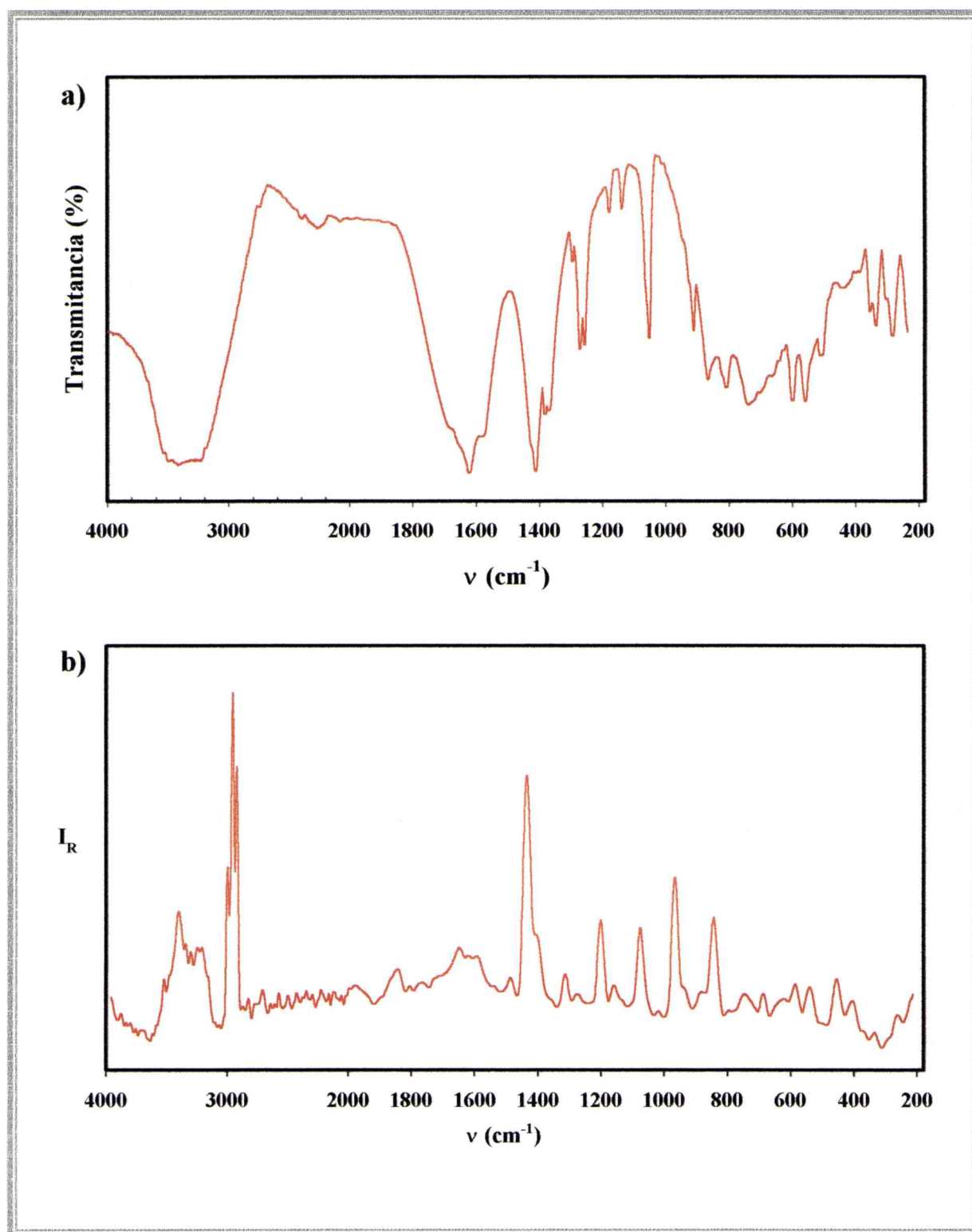


Figura 14: Espectros vibracionales del citrato de magnesio en la región de 4000 a 180 cm^{-1} :
a) infrarrojo, b) Raman.

Acido Cítrico	Citrato de Magnesio IR	Citrato de Magnesio Raman	Asignación
3494 mf 3293 f	3490-3207 mf, a	3391 m 3204 m	$\nu(\text{OH})$
		2995 f	$\nu(\text{OH})$ carboxilato
		2977 m 2944 f 2913 f	$\nu(\text{CH}_2)$
2780 d 2640 d 2557 d			
1752 f 1702 f	1694 h		$\nu(\text{C}=\text{O})$
	1632 mf 1591 h	1639 d	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) + \delta(\text{H}_2\text{O})$
1429 f	1436 h		$\delta_{\text{scis}}(\text{CH}_2)$
	1426 mf	1431 mf	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1393 f 1360 f 1338 d	1396 m 1383 m	1397 d	$\delta(\text{C-OH}) + \omega(\text{CH}_2)$
1319 d 1308 d	1308 d	1307 d	
1292 m	1284 m 1269 m		$\tau(\text{CH}_2) + \nu(\text{C-OH})$
1242 f 1216 f			
1198 d 1176 f 1141 f	1194 d 1153 d	1194 m 1152 d	
1080 m 1053 m	1076 h 1068 f	1069 m	$\nu(\text{CCO})_{\text{fuera de fase}}$
972 h 944 m	964 h 941 h	960 f	
935 m 882 m	929 d 884 d		$\nu(\text{C-C})$
	839 h	837 m	$\rho(\text{CH}_2)$
818 m	828 d		$\nu(\text{CCO})_{\text{en fase}}$
781 f	763 d 750 d		$\rho(\text{H}_2\text{O})$
696 m 686 d	724 md 680 md 663 md		
639 m 598 f	618 m 579 m	571 d	$\delta(\text{COO}^-)$
5448 f	529 m	532 d	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
505 f 495 f			
434 d	458 d 426 d 411 d	444 d	
384 f	380 d 363 m	396 d	
	333 h 313 m		$\nu(\text{Mg-O})$
218 m			

Tabla 5: Espectro infrarrojo del ácido cítrico y espectros infrarrojo y Raman del citrato de magnesio: posición y asignación de las bandas.

ANÁLISIS TÉRMICO DEL CITRATO DE MAGNESIO

El termograma del compuesto se muestra en la Figura 11. La pérdida de masa total observada es del 82,43 %, concordando con el valor de 82,36 % teóricamente esperado, de acuerdo con la siguiente reacción global de pirólisis:



Llamativamente, las trece moléculas de agua son eliminadas en un único paso y en un rango de temperatura que se extiende por encima de los 220 °C. La pérdida de peso observada es 34,00 % y la teórica es 34,15 %. Este proceso está relacionado con una señal simple y endotérmica de ATD, pero de un ancho considerable, a 150 °C.

La degradación final, que comienza inmediatamente después del proceso de deshidratación, resulta muy compleja e implica, al menos, tres pasos más, asociados con diferentes señales de ATD: a 280 °C (muy débil, endotérmica), 317 °C (débil, exotérmica), 368 °C (muy débil, endotérmica), 435 °C (débil, exotérmica) y 489, 517 y 530 °C (fuertes, exotérmica).

Se comprobó que el producto final de la degradación es MgO, comparando su espectro infrarrojo con una biblioteca de espectros¹⁵.

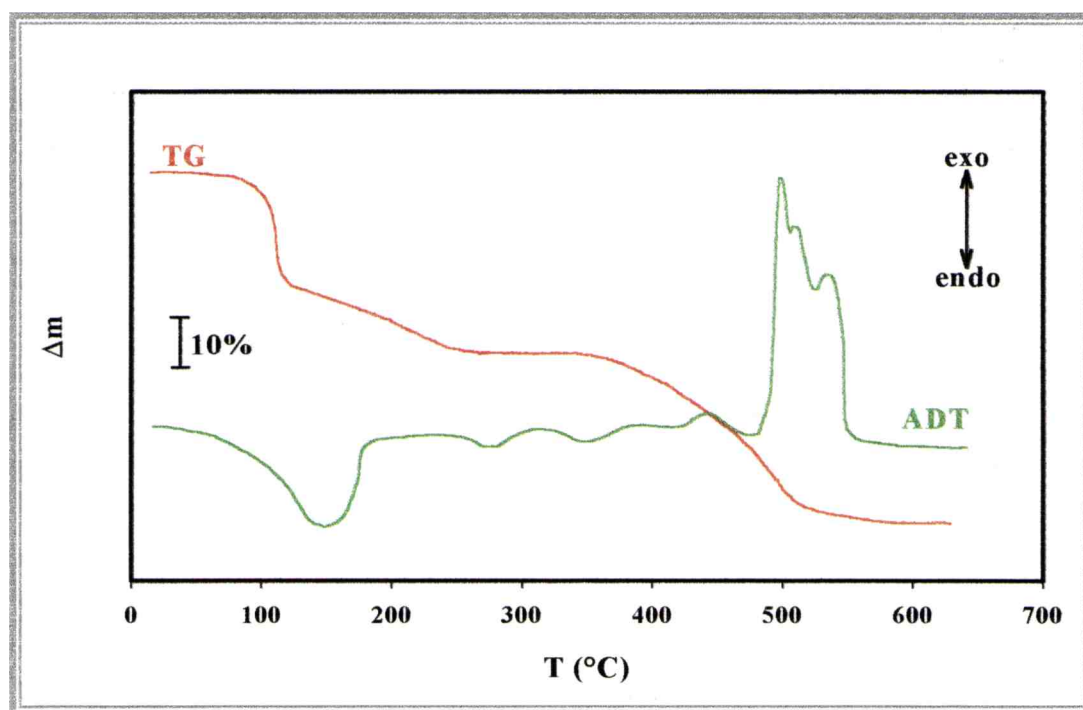


Figura 15: Diagrama de descomposición térmica del citrato de magnesio.

OROTATOS DE MAGNESIO

El ácido orótico (Figura 16), ácido 6-uracílico, vitamina B₁₃, ocupa una posición biológica exclusiva por ser el único precursor efectivo en la biosíntesis de bases pirimidínicas de los ácidos nucleicos. Se ha establecido que durante dichos procesos la presencia de iones metálicos, especialmente magnesio, es necesaria, particularmente durante la fosforilación del ácido orótico²⁸.

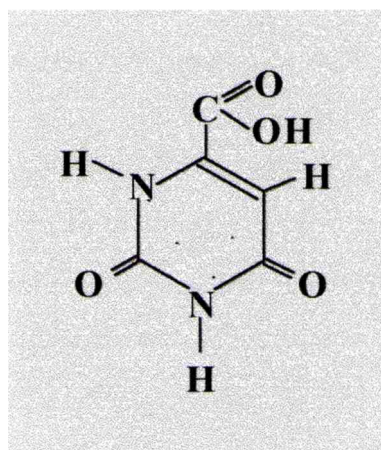


Figura 16: Esquema del ácido orótico.

En solución acuosa el ácido orótico actúa como diprótico, con la función ácida localizada en el grupo carboxilato ($pK=2,09$) y en la posición 1-imino ($pK=9,28$). Por ello, en el rango de pHs intermedios (5-9), este ácido existe como orotato(-I) (OrH) y sólo en concentraciones fuertemente alcalinas o con centros altamente coordinantes se observa una concentración relevante de orotato(-II) (Or)²⁹.

El ácido orótico es un ligando polidentado, puesto que, especialmente por encima de los pHs de deprotonación, la coordinación puede ocurrir a través de los átomos de N, de los átomos de O del grupo carboxilato y de los átomos de O de los carbonilos. Los sitios de coordinación más fuertes son los N del anillo.

En años recientes, la atención sobre estudios con orotatos metálicos ha crecido a causa de su utilización como componentes de drogas de variada aplicación. Por ejemplo el hecho de

²⁸ Victor, J., Greenberg, L. B. y Sloan, D.L. *J. Biol. Chem.*, **254**, 2647, (1979)

²⁹ Bach, I., Kumberger, O. y Schmidbaur, H., *Chem. Ber.*, **123**, 2267. (1990)

que el ácido orótico y sus aniones actúen como transportadores del ion magnesio sugiere la posibilidad de utilizar satisfactoriamente orotatos de magnesio para la suplementación de este metal. Otras áreas de aplicación de los orotatos metálicos son la preparación de mezclas para sustitución de electrolitos (en protección del hígado y del corazón) y en uricosuria (para aumentar la excreción de ácido úrico).

Se trabajó con tres especies, las cuales presentan diferencias en la forma de coordinación como así también en la estructura cristalina:

- ♦ $[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$
- ♦ $[\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$
- ♦ $[\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

$[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$: Se preparó una solución de ácido orótico en agua (312,1 mg en 75 mL) a la cual se le agregó la cantidad estequiométrica de hidróxido de magnesio (58,40 mg). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se filtró y se concentró el filtrado en vacío hasta un volumen de aproximadamente 25 mL. Por último se enfrió a 2 °C. Al cabo de 3 días se obtuvieron cristales transparentes con forma de agujas²⁹.

$[\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: Este compuesto se preparó mezclando cantidades equimolares de óxido de magnesio y ácido orótico en agua. Se trabajó con 0,431 g del óxido y 1,741 g del ligando. El volumen de agua utilizado fue 80 mL. La mezcla de reacción se calentó suavemente, se filtró y se colocó, en un recipiente cerrado, dentro de una estufa a 37 °C. Al cabo de 24 horas se obtuvieron cristales pequeños con forma de agujas³⁰.

$[\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$: Para obtener esta sustancia se utilizó como precursor al compuesto obtenido según la técnica precedente. Los cristales de $[\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ se dejaron en contacto con las aguas madres durante seis meses. Al cabo de este tiempo el compuesto original se redisolvió y se formaron nuevos cristales, en este caso prismáticos.³¹

³⁰ Mutikainen, I., Hämäläinen, R., Kinga, M. y Turpeinen, U., *Z. Kristallogr.*, **212**, 65, (1997)

³¹ Mutikainen, I., Hämäläinen, R., Kinga, M., Orama, O. y Turpeinen, U., *Acta Cryst.*, **C52**, 2481, (1996)

ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS

[Mg(OrH)₂(H₂O)₈]: Este compuesto, mejor descrito como [Mg(H₂O)₆]²⁺[OrH.H₂O]₂⁻, cristaliza en el grupo espacial monoclinico P2₁/c con dos fórmulas por celda unidad. El catión magnesio hexacoordinado, que ocupa un centro cristalográfico de inversión, está asociado con los dos orotato(-I) y con las dos moléculas de agua remanentes (Figura 17). Los enlaces Mg-O, en el octaedro perfecto que forma el catión, son similares a los encontrados en otros acuocomplejos de magnesio²⁹.

En esta estructura existe una extensa red de enlaces por puente de hidrógeno, la cual conecta no solo cationes y aniones, sino también aniones adyacentes entre sí a través de sus grupos carboxilato, de las funciones amida del anillo y de las moléculas de agua. Las interacciones directas anillo-anillo son claras reminiscencias de los contactos entre pares de bases pirimidínicas que aparecen en numerosos sistemas biológicos.

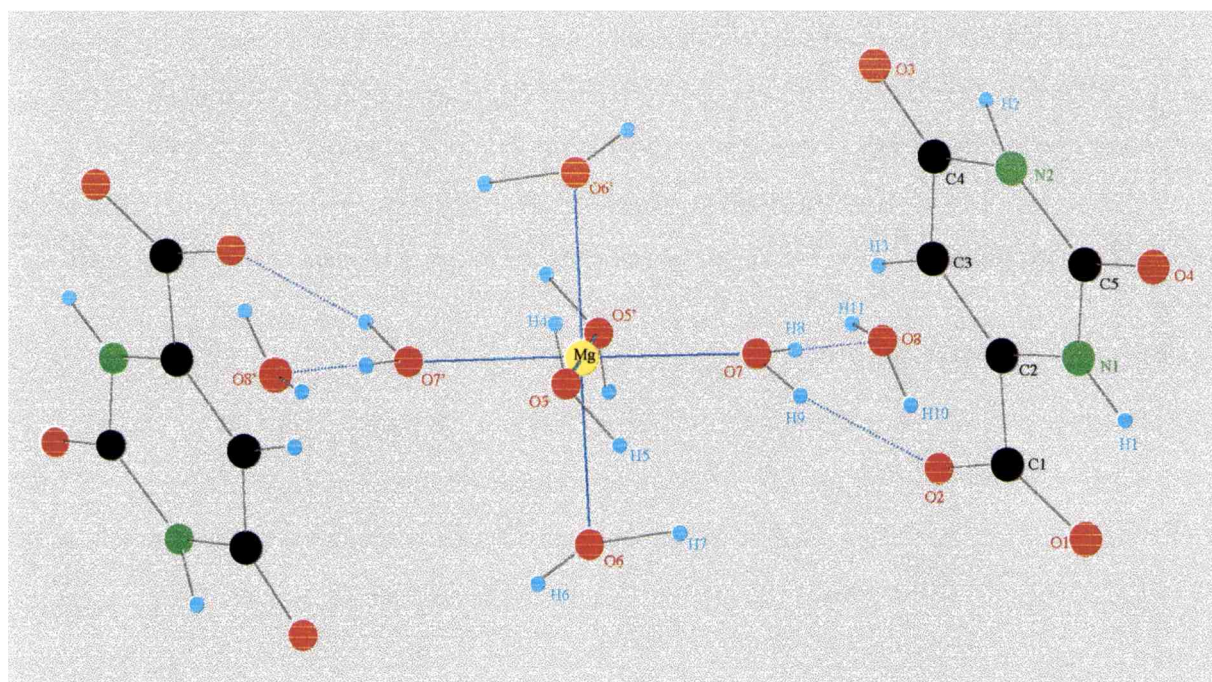


Figura 17: Estructura cristalina del [Mg(OrH)₂(H₂O)₈]: unidad representativa.

[Mg(Or)(H₂O)₄].2,5H₂O y [Mg(Or)(H₂O)₄].H₂O El monohidrato cristaliza en el sistema triclinico P-1 con Z=2³¹ y el compuesto con 2.5 moléculas de agua cristaliza en el sistema ortorrómbico Pbcn con Z=8³⁰. Ambas estructuras presentan el mismo modo de

coordinación entre el ligando y el metal: el orotato (-II) coordina con el magnesio a través del N1 y de uno de los O del grupo carboxilato adyacente. La esfera de coordinación se completa con moléculas de agua, resultando octaédrica (Figura 18). El átomo de O restante del carboxilato forma un enlace por puente de hidrógeno intramolecular con una de las moléculas de agua de coordinación (O7). Las diferencias entre ambas especies se originan en la ubicación de las moléculas de agua de cristalización.

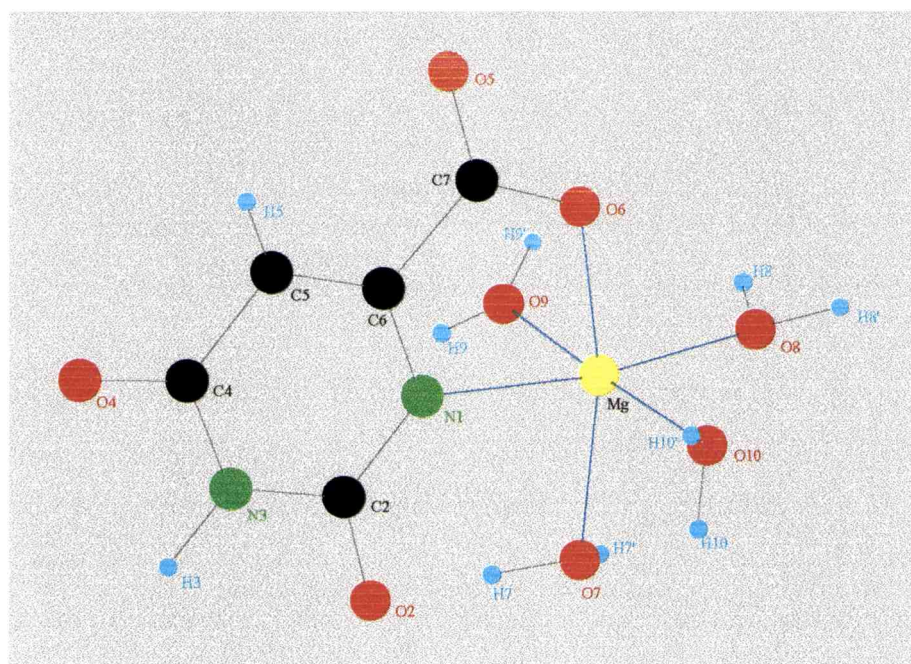


Figura 18: Estructura cristalina de $[\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$: esfera de coordinación del magnesio en la unidad representativa.

Como se puede observar, hay una clara diferencia en la estructura de estos tres compuestos. En el $[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$, el catión metálico no se enlaza directamente al ligando, sino que forma un acuocomplejo, el cual, por puentes de hidrógeno, se conecta con el orotato y con las moléculas de agua restantes. En cambio, en $\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Mg}(\text{Or})(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$, se forma un verdadero orotato-complejo.

Las estructuras de estos tres compuestos fueron controladas utilizando el programa POWDERCELL¹⁷, a través de sus difractogramas de polvos.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midieron los espectros infrarrojo del ligando (Figura 19 a) y de los complejos (Figura 20 a). También se obtuvieron los espectros Raman del ligando (Figura 19 b) y del $[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$ (Figura 20 b). La posición de las bandas y su correspondiente asignación se presentan en la Tabla 6.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL ÁCIDO ORÓTICO.

Por las características de la molécula (Figura 16), el espectro vibracional del ácido orótico presentará los modos típicos de los grupos $\text{C}=\text{O}$, COOH , NH , como así también las bandas características de los anillos aromáticos^{12,32}. Hernanz y col. realizaron el análisis de los espectros IR y Raman para este compuesto, mediante medidas isotópicas y cálculos ab initio³³.

En la zona alta del espectro infrarrojo es posible identificar el modo de estiramiento de los OH del agua, a 3517 cm^{-1} . También en esta zona se encuentra la banda de estiramiento de los N-H, a 3170 cm^{-1} . El hombro ubicado en 3240 cm^{-1} corresponde al estiramiento del OH del grupo ácido.

Alrededor de los 1700 cm^{-1} se manifiestan los modos de estiramiento del doble enlace CO. El hombro en 1730 cm^{-1} en el espectro infrarrojo y la banda en 1725 cm^{-1} , en el espectro Raman, corresponden al $\text{C}=\text{O}$ del grupo ácido. Asimismo, la banda en 1706 cm^{-1} observada tanto en el espectro Raman como en el IR corresponde a los grupos $\text{C}=\text{O}$ pertenecientes al anillo. Esta última banda tiene una segunda componente en 1666 cm^{-1} en el infrarrojo y en 1660 cm^{-1} en Raman, asignable a las vibraciones de estiramiento del doble enlace CC, acopladas con la deformación del agua ($\delta\text{ H}_2\text{O}$).

La deformación del enlace N-H aparece como una banda de intensidad media en el espectro infrarrojo, ubicada en 1438 cm^{-1} (1451 en Raman), superpuesta con un modo de estiramiento N-C.

El modo de estiramiento del enlace simple CO del grupo ácido se asigna a la banda ubicada en 1340 cm^{-1} . Las deformaciones de los dos enlaces CO aparecen en 736 y 601 cm^{-1} .

³² Parker, F.S. *Applications of Infrared Spectroscopy in Biochemistry, Biology and Medicine*, Adam Hilger, London, 1971.

³³ Hernanz, A., Billes, F., Bratu, I. y Navarro, R., *Biopolymers*, **57**, 187, (2000).

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DE LOS OROTATOS DE MAGNESIO

La banda correspondiente al estiramiento de los OH del agua se puede identificar en los tres compuestos, alrededor de los 3420 cm^{-1} . Para el estiramiento de los grupos N-H aparecen dos bandas, una de ellas muy ancha y de gran intensidad y la otra débil, en el rango entre 3275 y 3100 cm^{-1} en todos los casos.

La asignación de las bandas de los grupos carbonilos es considerablemente difícil como ocurre en casos similares^{34,35,36,37}. Tentativamente, se asignó la banda en 1707 , 1712 y 1680 cm^{-1} (1720 cm^{-1} en Raman) para cada complejo, a los carbonilos del anillo. La banda que, en el ligando, se atribuyó al carbonilo del grupo ácido, no se observa en los espectros de los complejos. No obstante, aparece una nueva banda que correspondería al estiramiento asimétrico del carboxilato, situada en el primer complejo, $[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$, en 1675 cm^{-1} y en los otros dos compuestos en valores un poco más bajos, 1650 y 1642 cm^{-1} . Esta diferencia la podemos atribuir a que, en el primer complejo, el metal no coordina directamente con el orotato, en cambio en los otros dos, el enlace es justamente a través del grupo carboxilato.

La línea más fuerte del espectro Raman, en 1668 cm^{-1} , puede, indudablemente, ser asignada al estiramiento del enlace $\text{C}_5=\text{C}_6$, el cual se manifiesta como un modo muy intenso en Raman^{12,37}. En el espectro infrarrojo esta banda se encuentra entre 1629 y 1638 cm^{-1} , fuertemente superpuesta con la deformación de las moléculas de agua.

Como vimos anteriormente, en el espectro infrarrojo del ligando, el estiramiento del enlace C-O se manifiesta en 1423 cm^{-1} . Esta banda está ausente en los complejos, pero aparece una nueva banda con dos componentes, localizada a $1399/1384$, $1402/1383$ y $1403/1379\text{ cm}^{-1}$, claramente asignable al estiramiento simétrico del carboxilato. En el espectro Raman este modo se presenta como una banda fuerte en 1383 cm^{-1} .

En la región entre 1400 y 850 cm^{-1} , en la cual el ligando presentaba una serie de bandas fuertes, los complejos muestran solo algunas señales débiles.

Solo una banda débil a 335 , 362 y 360 cm^{-1} en los infrarrojos de los complejos y a 378 cm^{-1} en Raman, puede ser asignada a la vibración Mg-O. Por otro lado, solo un modo tipo

³⁴ Hueso-Ureña, F., Moreno-Carretero, M.N. y Salas-Peregrín, J.M., *Thermochim. Acta* **170**, 225, (1990)

³⁵ Maistralis, G., Katsaros, N., Perlepes, S.P. y Kovala-Demertzi, D., *J. Inorg. Biochem.* **45**, 1, (1992)

³⁶ Hueso-Ureña, F., Moreno-Carretero, M.N., Romero-Molina, M.A., Salas-Peregrín, J.M., Sánchez-Sánchez, M.P., Álvarez de Cienfuegos-López, G. y Faure, R., *J. Inorg. Biochem.* **51**, 613, (1993).

³⁷ Baran, E.J., Mercader, R.C., Hueso-Ureña, F., Moreno-Carretero, M.N., Quirós-Olozábal, M. y Salas-Peregrín, J.M., *Polyhedron*, **15**, 1717, (1996)

“rocking” de las moléculas de agua ligadas puede ser identificado con certeza, aunque algunas de las señales débiles entre 662 y 599 cm^{-1} podrían estar relacionadas con este tipo de vibraciones.

Acido Orótico		[Mg(OrH) ₂ (H ₂ O) ₈]		[Mg(Or)(H ₂ O) ₄].H ₂ O	Mg(Or)(H ₂ O) ₄ .2.5H ₂ O	Asignación
IR	Raman	IR	Raman			
		3558 h		3556 m	3570 h	
3517 f		3415 mf, a		3420 mf, a	3429 mf, a	ν H-O agua
3240 h						ν O-H
3170 h		3228 mf, a		3269 mf, a	3272 mf, a	ν N-H
3111 f	3109 d	3120 d	3119 d	3116 d	3100 d	ν C-H
3012 f		3017 d		2925 d	2929 d	
		2821 d		2781 d	2814 d	
2835 f						
2477-2267 m, a						
1915 h						
1730 h	1725 m					ν C=O (ác)
1706 f	1706 m	1707 mf	1720 m	1712 f	1680 f	ν C ₁ =O + ν C ₄ =O
		1675 f		1650 f	1642 f	ν_{as} COO ⁻
1666 f	1660 m	1629 mf	1668 mf	1634 mf	1638 mf	ν C=C + δ H ₂ O
	1619 m					
				1607 f	1607 f	
1516 m		1486 f	1477 d	1491 f	1490 f	ν (N-C) + δ N-H
1438 m	1451 m	1424 d	1423 f			
1423 m	1423 m					
		1399 f		1402 mf	1403 f	ν_{s} COO ⁻
		1384 h	1383 f	1383 f	1379 m	
1340 m	1339 m					ν C-O
1279 f	1261 m	1298 d	1300 m	1299 m	1305 d	
		1255 h				
1236 m	1248 f	1236 d	1246 f	1236 d	1236 d	
				1154 d	1155 d	
1122 m	1045 d	1119 d	1048 d	1033 d	1035 h	
1013 m	1012 d	1013 m	1012 d	1017 f	1017 d	
925 m	932 d	935 m	944 d	955 m	954 d	
				936 m	936 d	
893 m				890 h	891 h	
854 f	853 d	863 m	859 d	850 h	856 d	
824 m		804 m	802 md	801 m	802 m	γ (NH) + γ (OH)
783 m		773 m	784 f	779 f	780 f	γ (C=O) en fase
757 d	743 m	759 d		725 d	733 d	δ (C-C)
736 m						
		662 d				δ (C-O) + δ (C=O)
		644 d		645 d	649 d	
601 d	600 m	599 d	600 m	583 d	579 d	
551 f	543 d	557 m	542 d	541 f	541 f	ρ H ₂ O
		541 m				
504 d		500 d		499 m	499 m	
		488 d	465 d			
444 f	464 d	442 m		448 m	442 m	
				410 m		
		335 md	378 d	362 d	360 d	ν Mg-O

Tabla 6: Espectros Infrarrojo y Raman del ácido orótico y de los orotatos de magnesio: posición y asignación de las bandas

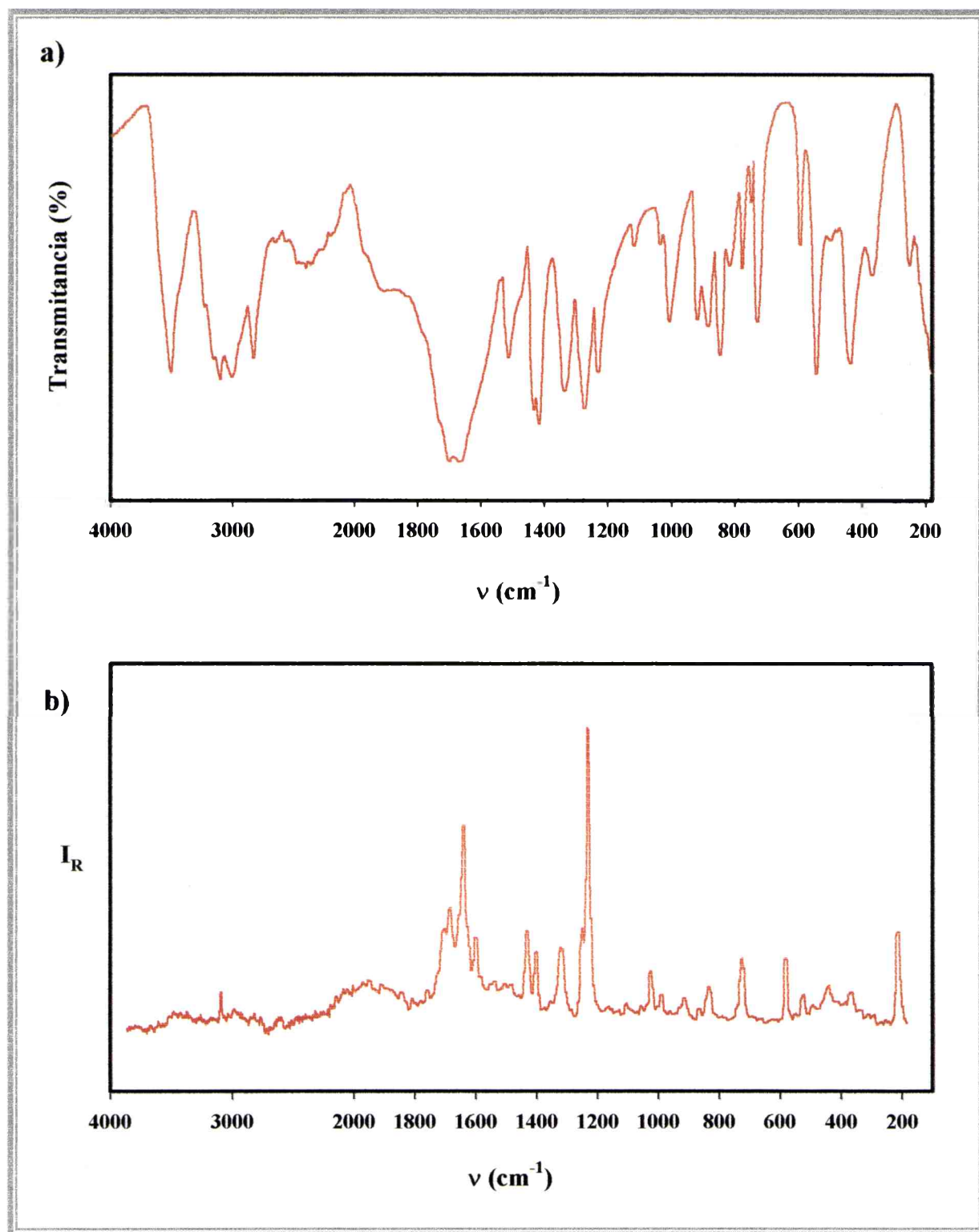


Figura 19: Espectros vibracionales del ácido orótico en región de 4000 a 180 cm^{-1} :
a) infrarrojo y b) Raman

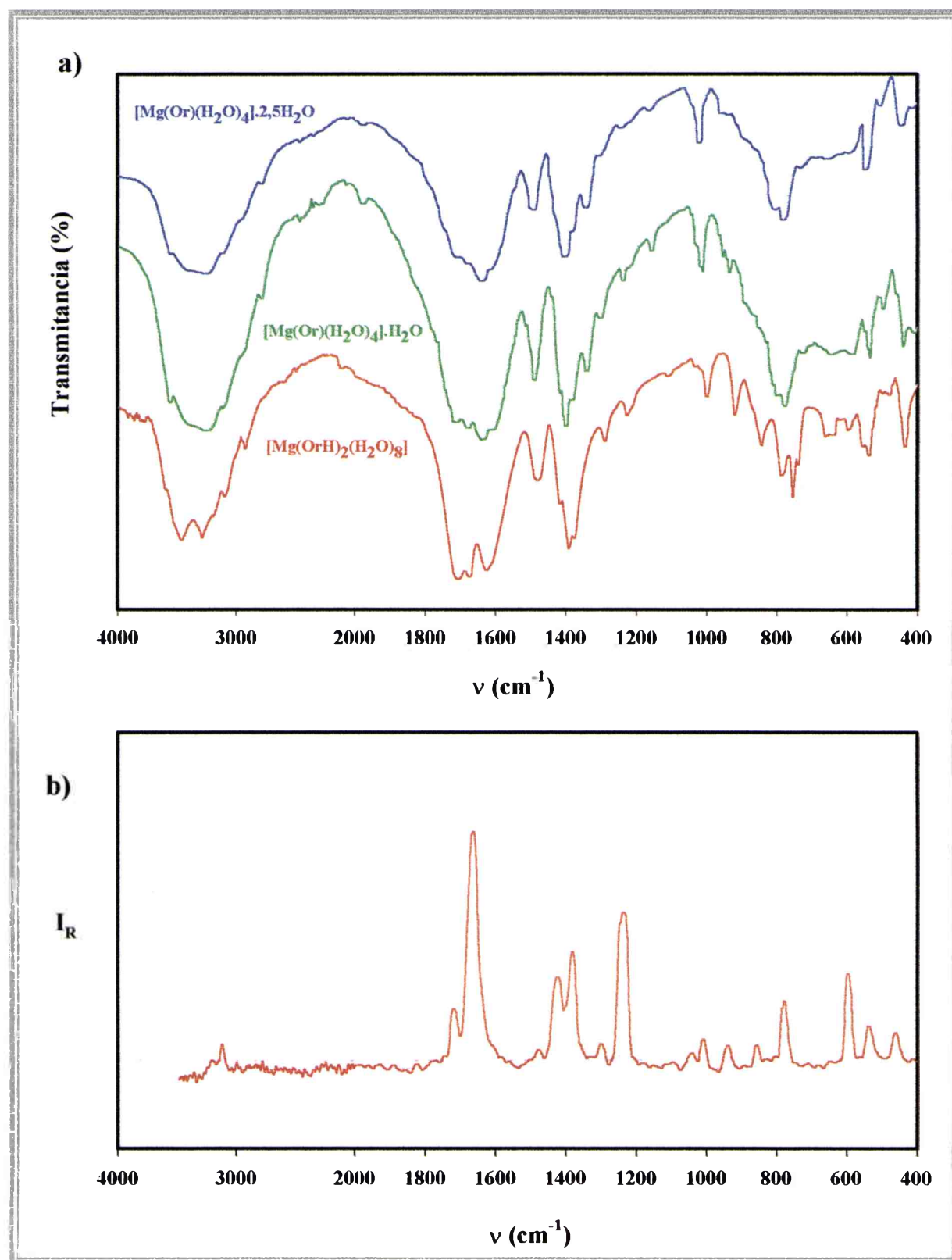


Figura 20: Espectros vibracionales de los orotatos de magnesio en región de 4000 a 180 cm^{-1} :
a) infrarrojo y b) Raman ($[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$)

ANÁLISIS TÉRMICO DEL $[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$.

El análisis térmico del $[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$ resulta especialmente complejo (Figura 21). El agua es eliminada en tres pasos bien definidos. Las primeras dos moléculas que se pierden, a una temperatura relativamente baja (106°C), seguramente son las intersticiales que están enlazadas a los aniones. Las seis moléculas remanentes, coordinadas al $\text{Mg}(\text{II})$, se pierden en dos pasos adicionales ($106\text{-}250$ y $250\text{-}326^\circ\text{C}$). Estos procesos de deshidratación están acompañados de una serie de señales de ATD endotérmicas localizadas a $82, 110, 158, 212, 237$ y 330°C .

Luego de la pérdida de agua, se observa un proceso de degradación del material remanente rápido y complejo. Se pueden distinguir, al menos, tres pasos:

- 1) entre 326 y 470°C , con una señal exotérmica de ATD muy fuerte a 426°C y dos débiles a 365 y 460°C ,
- 2) entre 470 y 553°C , con una señal de ATD exotérmica a 530°C y
- 3) entre 553 y 645°C , con dos señales exotérmicas a 597 y 643°C .

Después de esta última temperatura, se llega a la constancia de peso. La pérdida total de masa observada fue de $91,30\%$, en excelente acuerdo con el valor teórico de $91,57\%$. El residuo, controlado por infrarrojo, resultó ser nuevamente MgO .

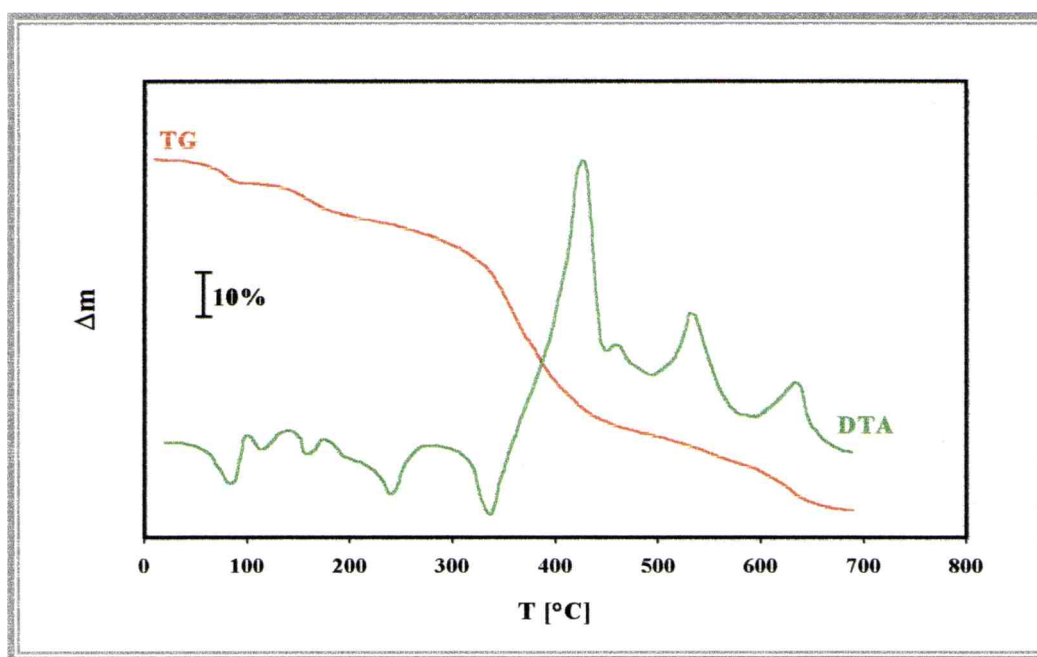


Figura 21: Diagrama de descomposición térmica del orotato de magnesio.

ISOOROTATO DE MAGNESIO

El ácido isoorótico (5-carboxiuracilo, Figura 22), isómero del ácido orótico, es un compuesto biológica y medicamente interesante. El producto de la reacción entre el etilisoorotato y el cis-diacuodiamminoplatino(II) presenta actividad antitumoral, antiviral y antibacterial con baja toxicidad renal; el complejo de cobre con ácido isoorótico se utiliza como bactericida³⁵.

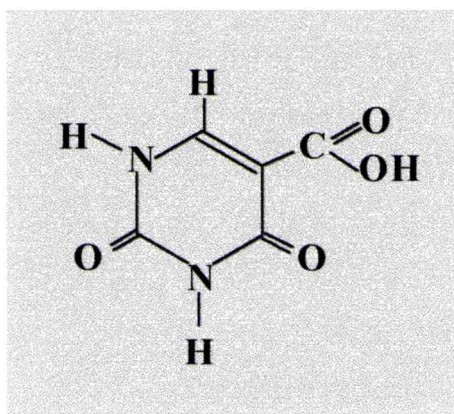


Figura 22: Esquema del ácido isoorótico

El ácido isoorótico como ligando, es interesante en varios aspectos. Por un lado tiene, como el orótico, varios átomos donores y es capaz, en principio, de presentar más de un modo de coordinación. Por otra parte, los hidrógenos sobre el grupo ácido y los grupos amida pueden ser removidos y generarse las especies H_2isoor^- , $Hisoor^{2-}$ e $isoor^{3-}$. Asimismo, la presencia de un grupo carboxílico en la posición 5 podría resultar en una diferente deslocalización electrónica e impedimento estérico, con respecto al ligando orotato.

Ampliando la idea de utilizar ligandos tipo pirimidina como transportadores de magnesio, podemos suponer que el ácido isoorótico sería un muy buen complejante para el catión $Mg(II)$, debido a la cercanía entre el grupo carboxilato y uno de los oxígenos exocíclicos. De hecho, la síntesis y determinación de la estructura cristalina de este nuevo compuesto muestra la formación de un verdadero complejo de magnesio.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

La técnica de preparación fue análoga a la reportada para el orotato de magnesio octahidratado²⁹. Se preparó una suspensión con 1,041 g (6,66 mmol) de ácido isoorótico monohidratado en 300 mL de agua destilada, a la cual se le agregó 0,194 g (3,33 mmol) de hidróxido de magnesio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y luego se la filtró. El filtrado se concentró hasta un volumen final de aproximadamente 150 mL, por calentamiento suave. Al enfriar apareció un abundante precipitado del producto, en forma de polvo blanco microcristalino.

Parte de este sólido se redisolvió en agua y se permitió la lenta evaporación del solvente a temperatura ambiente durante 2 semanas. Al cabo de este tiempo se formaron cristales transparentes aptos para el análisis estructural.

La fórmula del complejo, $[\text{Mg}(\text{isoor})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, se corroboró mediante análisis elemental. Los datos se muestran en la Tabla 7.

Elemento	C	H	N
% experimental	29,40	3,04	13,70
% calculado	29,54	2,97	13,78

Tabla 7: Resultados del análisis elemental del isoorotato de magnesio.

DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Se utilizaron cristales en forma de láminas delgadas, transparentes, de dimensiones 0,05 x 0,14 x 0,20 mm. Los datos se obtuvieron a 293(2) K en un difractómetro Enraf Nonius CAD-4, usando radiación monocromada de la línea $K\alpha$ del Mo ($\lambda = 0,71073$). Los parámetros cristalinos, condiciones de la toma de datos y resultados del refinamiento se resumen en la Tabla 8. Las coordenadas atómicas finales y los parámetro térmicos se presentan en la Tabla 9 y algunos ángulos y distancias de enlace en la Tabla 10.

Fórmula empírica	C ₁₀ H ₁₄ O ₁₂ N ₄ Mg
Peso molecular (g/mol)	406,56
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P (-1)
<i>a</i> (Å)	4,980 (2)
<i>b</i> (Å)	8,164 (2)
<i>c</i> (Å)	9,583 (2)
α (°)	74,25 (2)
β (°)	85,12 (2)
γ (°)	88,89 (3)
Volumen de la celda unitaria (Å ³)	373,6 (2)
Z	1
Densidad (calculada) (g/mL)	1,807
F (000)	210
Reflexiones estándar	(2,-4,-2)
Caída del estándar	± 1%
Intervalo de θ para la colección de datos	2,22 a 27,97°
Intervalos indexados	$0 \leq h \leq 6, -10 \leq k \leq 10, -12 \leq l \leq 12$
Reflexiones recolectadas	2007
Reflexiones independientes	1803 [R(int) = 0,048]
Reflexiones observadas [$I > 2\sigma(I)$]	1015
Datos/ restricciones/ parámetros	1803 / 0 / 126
Bondad del fiteo	1,105
Indices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,054, wR2 = 0,121
Indices R (todos los datos)	R1 = 0,132, wR2 = 0,171
Diferencia máxima entre pico y cavidad (Å ⁻³)	0,47 / -0,47

Tabla 8: Parámetros cristalográficos y condiciones de la toma de datos para el isoorotato de magnesio.

Los parámetros de la celda unitaria se refinaron por el método de mínimos cuadrados de $(\sin \theta/\lambda)^2$, usando 23 reflexiones en el rango $17,26 < 2\theta < 40,42^\circ$. La intensidad se corrigió por efectos de polarización y Lorentz. La absorción fue muy pequeña por lo que los datos no se corrigieron por este efecto.

Átomo	x	y	z	U(eq)
Mg	0	0	0	23(1)
O(1)	-2522 (5)	-1932 (4)	1124 (3)	28(1)
O(2)	-4594 (6)	-3911 (4)	2927 (3)	36 (1)
O(3)	1618 (5)	-151 (3)	1883 (3)	24 (1)
O(4)	3506 (6)	-1589 (4)	6555 (3)	27 (1)
N(1)	2442 (6)	-946 (4)	4208 (3)	22 (1)
N(2)	25 (6)	-2971 (4)	5966 (3)	23 (1)
C(1)	-2874 (7)	-2788 (5)	2447 (4)	22 (1)
C(2)	-1085 (7)	-2387 (5)	3504 (4)	19 (1)
C(3)	990 (7)	-1119 (5)	3100 (4)	18 (1)
C(4)	2080 (7)	-1835 (5)	5641 (4)	19 (1)
C(5)	-1493 (7)	-3240 (5)	4933 (4)	22 (1)
O(w1)	-2867 (5)	1806 (4)	379 (3)	31 (1)
O(w2)	-7970 (11)	-5373 (6)	1350 (4)	86 (2)

Tabla 9: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

La estructura se resolvió por los métodos de Patterson y Fourier y el modelo molecular final se refinó por mínimos cuadrados y matriz completa de todos los átomos excepto los hidrógenos. Los programas utilizados fueron: SPD³⁸, SHELX-76³⁹, SHELX-86⁴⁰ Y SHELX-93⁴¹.

Todos los átomos de hidrógeno del anión isoorotato se localizaron en posiciones aproximadas en un mapa diferencial de Fourier. No obstante, los H se posicionaron estereoquímicamente sobre los átomos a los cuales están unidos y se los incluyó en el refinamiento con parámetros térmicos isotrópicos comunes (los cuales convergen a $U = 0,236(6) \text{\AA}^2$). Los átomos de hidrógeno de la molécula de agua (w1) enlazada al magnesio y de una de las moléculas de agua de cristalización (w2), también se localizaron en un mapa diferencial de Fourier y se incluyeron en el refinamiento en posiciones fijas con un parámetro térmico isotrópico común ($U = 0,012(5) \text{\AA}^2$).

³⁸ Frenz, B.A., *Enraf-Nonius Structure Determination Package*, Enraf Nonius, Delft, 1983.

³⁹ Sheldrick, G.M., *SHELX, a Program for Crystal Structure Determination*, University of Cambridge, Cambridge, 1976.

⁴⁰ Sheldrick, G.M., *Acta Crystallogr.*, **A46**, 467, (1990)

⁴¹ Sheldrick, G.M., *SHELX-93, a Program for Crystal Structure Refinement*, University of Göttingen, Göttingen, 1993.

Distancias de enlace Mg-O		Ángulos de enlace	
Mg-O(1)	2,037(3)	O(1)-Mg-O(3)	87,5(1)
Mg-O(3)	2,011(2)	O(1)-Mg-O(w1)	90,4(1)
Mg-O(w1)	2,113(3)	O(1)-Mg-O(3')	92,5(1)
Mg-O(1')	2,037(3)	O(3)-Mg-O(w1)	91,8(1)
Mg-O(3')	2,011(2)		
Mg-O(w1')	2,113(3)		
Distancias de enlace en el orotato			
O(1)-C(1)	1,270(4)	C(1)-O(1)-Mg	134,4(2)
O(2)-C(1)	1,233(4)	C(3)-O(3)-Mg	128,4(2)
O(3)-C(3)	1,237(4)	C(4)-N(1)-C(3)	126,9(3)
O(4)-C(4)	1,232(4)	C(4)-N(2)-C(5)	122,3(3)
N(1)-C(4)	1,366(4)	O(2)-C(1)-O(1)	124,5(3)
N(1)-C(3)	1,374(4)	O(2)-C(1)-C(2)	117,9(3)
N(2)-C(4)	1,353(4)	O(1)-C(1)-C(2)	117,6(3)
N(2)-C(5)	1,361(4)	C(5)-C(2)-C(3)	117,4(3)
C(1)-C(2)	1,507(5)	C(5)-C(2)-C(1)	118,7(3)
C(2)-C(5)	1,357(5)	C(3)-C(2)-C(1)	123,9(3)
C(2)-C(3)	1,429(5)	O(3)-C(3)-N(1)	116,1(3)
		O(3)-C(3)-C(2)	128,1(3)
		N(1)-C(3)-C(2)	115,7(3)
		O(4)-C(4)-N(2)	123,4(3)
		O(4)-C(4)-N(1)	121,9(3)
		N(2)-C(4)-N(1)	114,7(3)
		C(2)-C(5)-N(2)	122,9(3)

Los átomos con primas se obtuvieron a partir de los átomos originales a través de la operación de simetría de inversión $-x, -y, -z$.

Tabla 10: Algunas distancias de enlace (Å) y ángulos (°) en el isoorotato de magnesio.

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRUCTURA

En la Figura 23 se presenta un esquema del complejo, mostrando la esfera de coordinación del magnesio. Este complejo es isoestructural con el compuesto de Fe(II) de la misma estequiometría³⁷ y presenta un arreglo totalmente similar al encontrado en $[\text{Zn(isoor)}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ³⁶ y $[\text{Mn(isoor)}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ⁴².

El ion Mg(II), ubicado en un centro de inversión, presenta un entorno aproximadamente octaédrico de oxígenos, provenientes de un par de aniones isoorotato simétricos y de un par de moléculas de agua. El anión orgánico actúa como quelante

⁴²Maistralis, G., Katsaros, N., Mentzafos, D. y Terzis, A., *Acta Crystallogr.*, **C47**, 740, (1991)

bidentado, a través de uno de los oxígenos del carboxilato y del oxígeno del carbonilo exocíclico adyacente (promedio de distancias Mg-O: 2,03(1) Å). Las moléculas de agua coordinadas están a una distancia promedio, Mg-Ow, de 2,113(3) Å del centro metálico. Estas distancias son comparables con las observadas en otros complejos de magnesio. Por ejemplo, en el L-hidrogenaspartato de magnesio trihidrato las distancias promedio Mg-O con los O de aspartato son de 2,06(1) Å⁸ mientras que las distancias Mg-Ow son cercanas a las reportadas para un gran número de compuestos de magnesio que contienen el catión $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ ^{29, 31, 42}.

El ligando isoorotato es prácticamente plano y los iones Mg(II) se ubican sobre este plano. La estructura se completa con dos moléculas de agua de cristalización, ubicadas simétricamente respecto al centro de inversión. Los complejos se unen entre sí a través de enlaces por puente de hidrógeno involucrando interacciones O(w1)-H(w1)...O(1), O(w1)-H'(w1)...O(4) y N(1)-H(1)...O(4). Las distancias y los ángulos de los enlaces por puente de hidrógeno se detallan en la Tabla 11.

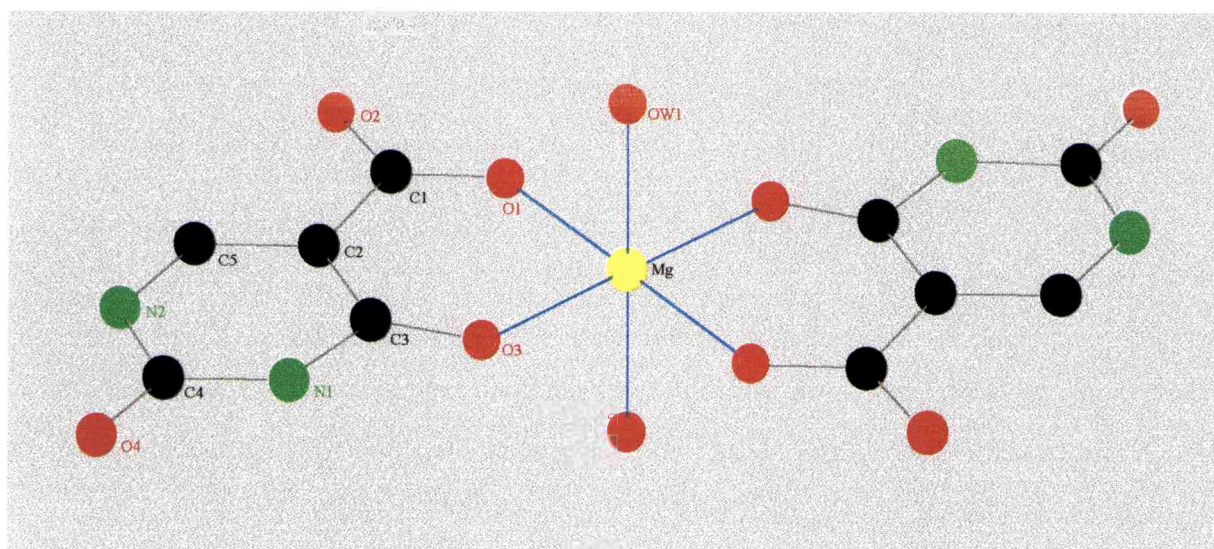


Figura 23: Esquema del $[\text{Mg}(\text{isoor})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ mostrando la esfera de coordinación del magnesio

D	H	A	D...A	H...A	< D-H...A	D-H
O(w1)	H(w1)	O(4) ⁱ	2,886(4)	2,110(4)	174,3(2)	0,779(3)
O(w1)	H'(w1)	O(1) ⁱⁱ	2,798(4)	1,962(4)	170,3(2)	0,844(3)
N(1)	H(1)	O(4) ⁱⁱⁱ	2,825(4)	1,966(4)	177,3(4)	0,860(5)
N(2)	H(2)	O(w2) ^{iv}	2,685(5)	1,84(6)	164,8(4)	0,860(5)

^a D: átomo donador, A: átomo aceptor. Se incluyeron todos los enlaces por puente de hidrógeno con distancias D...A menores de 3 Å.

^b Código de simetría: i: -x, -y, 1-z; ii: -x-1, -y, -z; iii: 1-x, -y, 1-z; iv: -1-x, -1-y, 1-z

Tabla 11: ángulos (°) y distancias (Å) para los enlaces por puente de hidrógeno.^{a,b}

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se obtuvieron los espectros electrónicos de los compuestos (Figura 24). También, se midieron los espectros infrarrojo y Raman del ligando (Figura 25) y del complejo (Figura 26). La posición de las bandas y su correspondiente asignación se presenta en la Tabla 12.

ESPECTROS ELECTRÓNICOS

El espectro electrónico de una solución acuosa de ácido isoorótico libre presenta dos fuertes absorciones a 218 y 274 nm (Figura 20), las cuales están relacionadas con el grupo carboxilo y con el anillo de uracilo, respectivamente⁴³. En la solución acuosa del complejo de magnesio, se observa un corrimiento de ambas bandas muy pequeño, pero significativo, hacia la zona del azul. Las bandas están desplazadas 4 nm hacia mayores energías. Corrimientos de este tipo se observaron en complejos similares de Mn(II), Co(II), Cu(II) y Zn(II)²⁹.

En el ácido orótico, las dos bandas mencionadas se encontraron a 208 y 278 nm pero, interesantemente, permanecen en la misma posición en el complejo de magnesio [Mg(OrH)₂(H₂O)₈]. Esto está de acuerdo con el hecho de que en este compuesto no hay una interacción directa del ligando con el metal²⁹.

⁴³ Tucci, E.D.R. y Li, N.C., *J.Inorg.nucl.Chem.* **25**, 17, (1963).

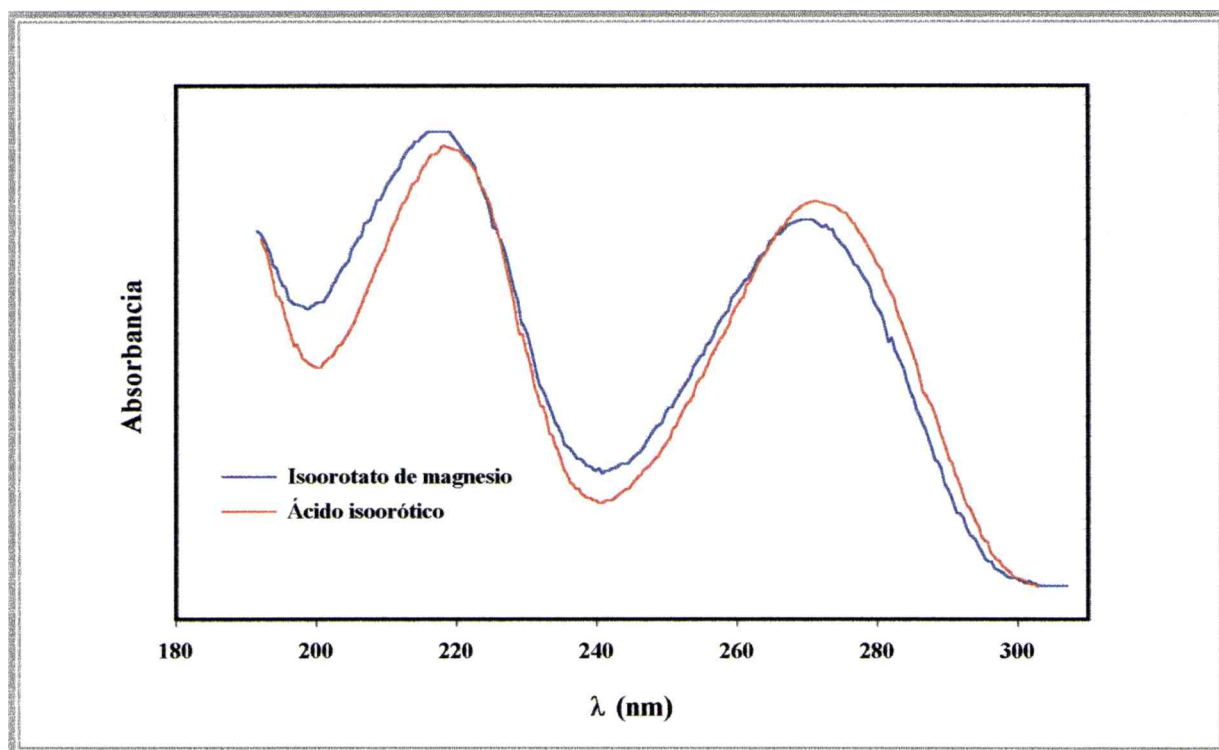


Figura 24: Espectros electrónicos del ácido isoorótico y del isoorotato de magnesio.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL ÁCIDO ISOORÓTICO

Por las características de la molécula (Figura 22), el espectro vibracional del ácido isoorótico presentará los modos típicos de los grupos C=O, COOH, NH, como así también las bandas características de los anillos aromáticos^{12,32}.

En la zona alta del espectro infrarrojo es posible identificar el modo de estiramiento de los OH del agua, a 3239 cm^{-1} . También en esta zona se encuentran las bandas de estiramiento de los N-H, pudiendo identificar como $\nu_{\text{N}_2\text{-H}}$ a la situada en 3178 cm^{-1} y como $\nu_{\text{N}_1\text{-H}}$ a la ubicada en 3128 cm^{-1} .

Los modos de estiramiento del doble enlace CO se manifiestan alrededor de los 1700 cm^{-1} . El hombro en 1792 cm^{-1} , en el espectro infrarrojo, corresponde al C=O del grupo ácido. Asimismo, la banda en 1710 cm^{-1} en el espectro infrarrojo con su contraparte en el espectro Raman a 1696 cm^{-1} , corresponde a los grupos C=O pertenecientes al anillo.

La deformación del enlace N-H se manifiesta como tres bandas a 1508, 811 y 791 cm^{-1} en el infrarrojo (1522 y 806 cm^{-1} en Raman), a diferencia del ácido orótico, donde se observan cuatro bandas de intensidad media.

Por otro lado, los modos de estiramiento del enlace simple CO del grupo ácido y la deformación de los OH del mismo grupo aparecen superpuestas en el infrarrojo a 1425 cm^{-1} y en Raman a 1438 cm^{-1} .

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL ISOOROTATO DE MAGNESIO

Los espectros infrarrojo y Raman del complejo son muy similares a los de otros complejos M(II)-isoorotato, estructuralmente relacionados^{30, 31, 32}.

Se pueden identificar dos tipos de estiramiento del OH del agua. La banda intensa ubicada a 3551 cm^{-1} corresponde al agua que se encuentra coordinada al ion metálico y la señal de mediana intensidad a 3306 cm^{-1} pertenece al agua de cristalización presente en la estructura¹⁴.

Para el estiramiento de los grupos N-H aparecen dos bandas, la primera a 3222 cm^{-1} , asignable al estiramiento $\nu(\text{N}_2\text{-H})$ y la segunda a 3145 cm^{-1} al estiramiento $\nu(\text{N}_1\text{-H})$.

Las vibraciones de estiramiento $\nu(\text{C}_4=\text{O})$ y $\nu(\text{C}_3=\text{O})$ están superpuestas, tanto en Raman (1699 cm^{-1}) como en infrarrojo (1687 cm^{-1}), lo cual está relacionado con el hecho de que ambos enlaces son prácticamente idénticos. Los modos de deformación de las moléculas de agua también aparecen en esta región, contribuyendo, seguramente, con el importante ensanchamiento de la banda en el espectro infrarrojo.

Para el grupo carboxilato se pueden asignar dos señales: a 1647 cm^{-1} , el estiramiento asimétrico y a 1390 cm^{-1} , el estiramiento simétrico. Las correspondientes bandas en el espectro Raman aparecen a 1650 y 1378 cm^{-1} respectivamente. Las posiciones y la diferencia de energía entre estas dos bandas (257 cm^{-1} en el IR) es consistente con el modo unidentado de enlace del carboxilato, al centro metálico¹⁴.

Es posible identificar las vibraciones de deformación del grupo NH, como cuatro bandas en el infrarrojo a 1513, 1434, 812 y 796 cm^{-1} . (1523, 1457 y 804 cm^{-1} en Raman).

La asignación del modo “rocking” del agua y de la vibración de estiramiento del enlace Mg-O, es solo tentativa, y se propone por comparación con datos espectroscópicos de otros compuestos de Mg(II) y de acuocomplejos¹⁴.

Acido Isoorótico		[Mg(Isoor) ₂ (H ₂ O) ₂]		Asignación
IR	Raman	IR	Raman	
		3551 mf		$\nu(\text{H-O})$ agua coordinada
3458 f				
3239 h		3306 m		$\nu(\text{H-O})$ agua de crist.
3178 m		3222 m		$\nu(\text{N}_2\text{-H})$
3128 m		3145 d		$\nu(\text{N}_1\text{-H})$
3049 d	3075 m	3069 d	3070 d	$\nu(\text{C-H})$
2990 d 2936 d 2845 m 2434 f, a 1927 m		3000 m 2847 f 2647 m 2031 m		
1792 h				$\nu(\text{C=O})$ (ác)
1710 f	1696 m	1687 f	1699 mf	$\nu(\text{C}_4=\text{O}) + \nu(\text{C}_3=\text{O})$
1659 f	1669 f			
		1647 h	1650 d	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1607 m	1621 f	1592 1536 m	1617 m 1568 m	
1508 m	1522 m	1513 mf	1523 d	$\delta(\text{N}_2\text{-H})$
		1465 h	1457 d	
		1434 f	1425 d	$\delta(\text{N}_1\text{-H})$
1425 f	1438 m			$\nu(\text{C-OH}) + \delta(\text{O-H})$
		1390 f	1378 f	$\nu_s(\text{COO}^-)$
1331 f 1317 m 1230 f 1184 f 1135 d 1017 d 997 d 991 d 863 m 843 m	1350 m 1307 f 1258 d 1200 m 1116 d 994 m	1329 m 1229 f 1209 f 1136 m 994 d 937 m 901 f 857 f	1331 f 1209 f 998 m	
811 m	806 m	812 mf	804 f	$\pi(\text{N}_1\text{-H})$
791 m		796 f		$\pi(\text{N}_2\text{-H})$
773 m 723 m 650 m 626 m 563 f	771 f 648 m 564 m	764 d 740 d 712 h 663 mf 651 mf 594 m	664 h 647 m	
		502 mf		$\rho(\text{H}_2\text{O})$
445 f 431 f	439 d 418 d 385 d	445 d 401 d	456 d 390 d	
		372 m 356 m	378 d	$\nu(\text{Mg-O})$
361 f		331 h 279 m 241 m		

Tabla 12: Espectros Infrarrojo y Raman del ácido isoorótico y del isoorotato de magnesio: posición y asignación de las bandas

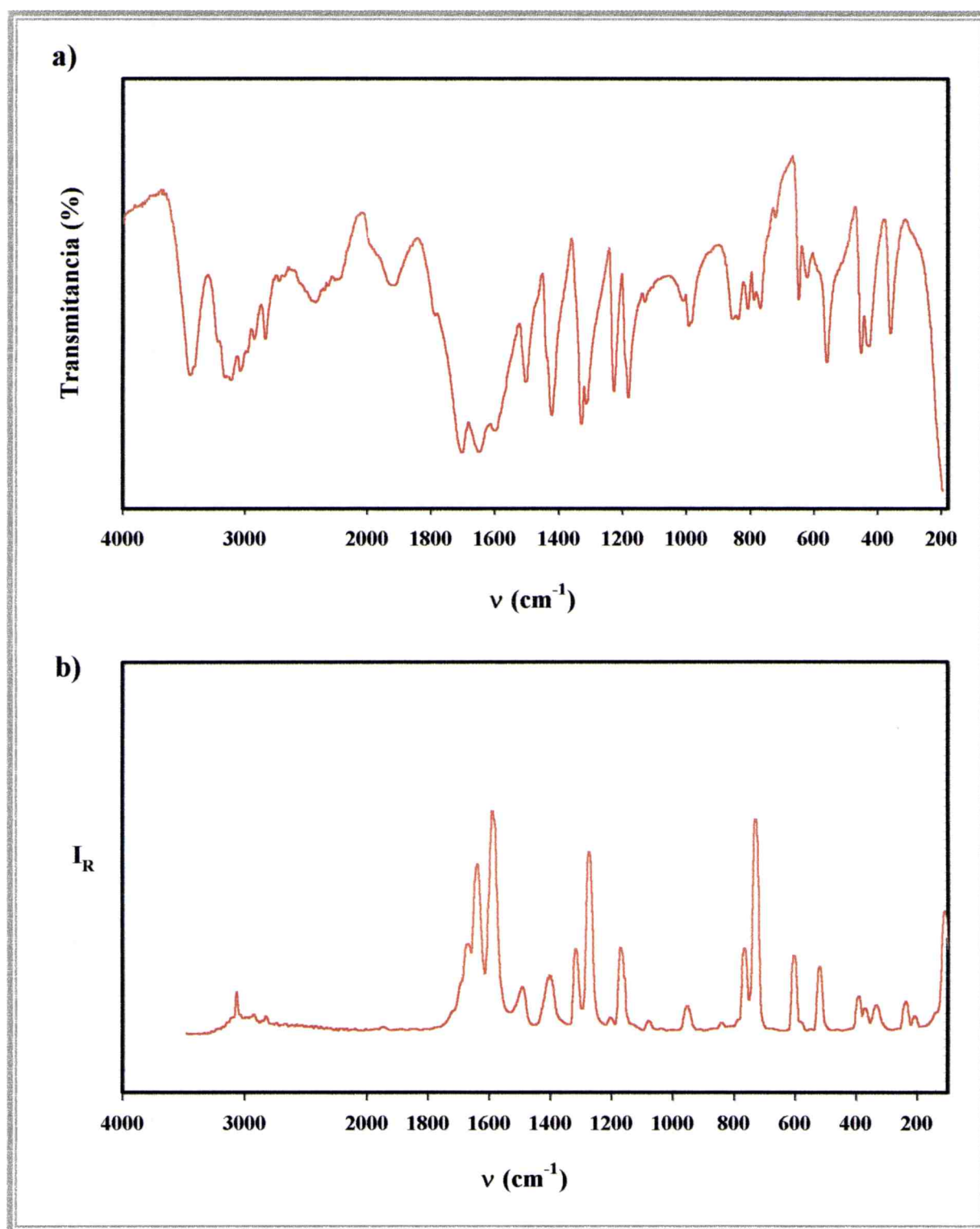


Figura 25: Espectros vibracionales del ácido isoorótico en la región de 4000 a 180 cm^{-1} :

a) infrarrojo y b) Raman

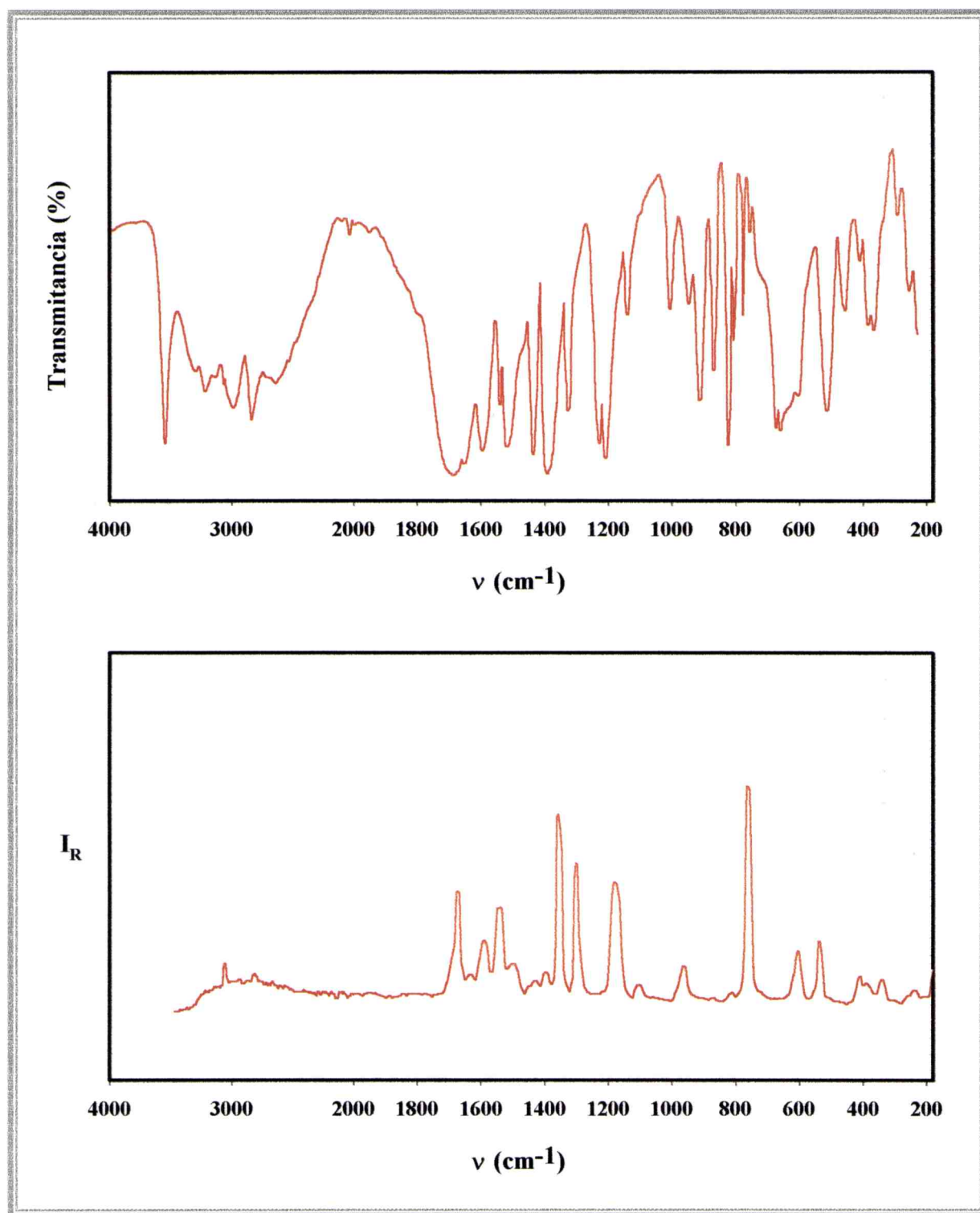


Figura 26: Espectros vibracionales del isoorotato de magnesio en la región de 4000 a 180 cm^{-1} :
a) infrarrojo y b) Raman

ANÁLISIS TÉRMICO DEL ISOOROTATO DE MAGNESIO.

El termograma del $[\text{Mg}(\text{isoor})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se presenta en la Figura 27. El análisis del TG indica que las cuatro moléculas de agua son eliminadas en un único paso. El proceso comienza alrededor de los 120°C y se extiende hasta los 240°C , con una pérdida total de masa de 18% (valor calculado para cuatro moléculas de agua: 17,71%). Esta deshidratación está acompañada por una señal endotérmica débil de ATD a 167°C .

Después de la deshidratación, tiene lugar una degradación rápida del sólido, involucrando al menos tres pasos: el primero entre 240 y 400°C , el segundo entre 400 y 580°C y el tercero entre 580 y 650°C . Estos procesos están relacionados con las siguientes señales de ATD: 242 (media, endo); 319 (media, endo); 414 (débil, exo); 515 (media, exo) y 612°C (fuerte, exo).

La constancia en el peso se obtiene después de los 650°C y el residuo sólido final fue identificado como MgO , mediante espectroscopía infrarroja. La pérdida de peso total experimental de 89,75%, está en excelente acuerdo con el valor calculado de 90,08%.

La degradación térmica del ácido isoorótico monohidrato libre presenta un termograma similar. Las moléculas de agua son eliminadas entre 120 y 180°C y este proceso está acompañado por una señal endotérmica de ATD de intensidad media localizada a 130°C . La pirólisis del ácido anhidro también sucede en tres pasos entre 290 y 305°C , 305 y 380°C y 380 y 510°C , respectivamente. En este rango solo se observan dos señales de ATD endotérmicas (305°C , fuerte y 325°C , débil). Estos resultados concuerdan con los previamente reportados³².

Complejos de metales divalentes relacionados, de fórmula general $[\text{M}(\text{isoor})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ también presentan un comportamiento similar, el agua se elimina entre 150 y 230°C , pero la constancia de peso se logra a temperaturas más bajas que en el caso del magnesio (por ejemplo, $\text{M}=\text{Co}$: 405°C ; $\text{M}=\text{Mn}$: 485°C y $\text{M}=\text{Zn}$: 600°C)⁴⁴.

⁴⁴ Hucso-Urcña, F. y Moreno-Carretero, M.N., *Thermochim. Acta*, **182**, 9, (1991).

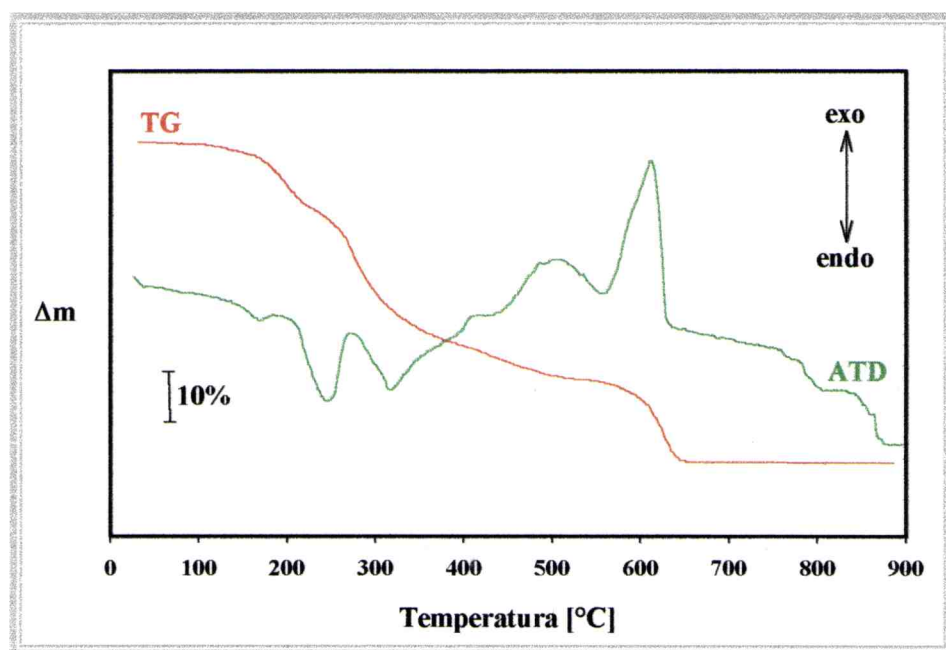


Figura 27: Termograma del isoorotato del magnesio

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Estos ensayos son los propuestos por la *Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopoeia [USP])* para determinar la solubilidad de los compuestos a utilizarse como drogas de administración oral. Las pruebas se realizan bajo condiciones similares a las que normalmente se encuentran en el estómago.

Por tratarse de un compuesto nuevo, se decidió realizar este tipo de ensayos con el isoorotato de magnesio comparándolo con el orotato de magnesio, el cual se emplea actualmente como droga alternativa en la suplementación del metal en cuestión.

Se trabajó con muestras que contenían 100 mg de Mg(II), lo cual corresponde a un tercio de la dosis diaria de magnesio^{6,7}, considerando la ingesta cada 8 horas. Las soluciones se prepararon de acuerdo a lo establecido por la U.S.P. XXII⁴⁵, lo mismo que las técnicas, procedimientos y equipo utilizado.

Para los ensayos de disolución el tiempo máximo establecido es de 30 minutos y el medio utilizado puede ser fluido gástrico simulado o una solución de ácido clorhídrico 0,1 N.

⁴⁵ U. S. Pharmacopoeia, XXII ed., U.S.P. Inc., Rockville, MD, USA, (1990).

DISOLUCIÓN EN FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO

Si bien estos ensayos se utilizan para pruebas de desintegración de comprimidos, en este caso se trabajó con el compuesto en forma de polvo para verificar su disolución. Como el fluido gástrico simulado es opaco debido a la pepsina, fue necesario filtrarlo para poder determinar con claridad el tiempo de disolución.

Se pesó una cantidad de $[\text{Mg}(\text{isoor})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ equivalente a 100 mg de Mg(II) y se la introdujo en un recipiente junto con 900 mL de la solución, de acuerdo con el procedimiento indicado en la Parte Experimental (pag. 16). El sólido se disolvió al cabo de dos minutos y la solución quedó completamente clara. El ensayo se repitió tres veces, con el mismo resultado. Este test confirma la disolución del complejo y la liberación de magnesio en el jugo gástrico.

DISOLUCIÓN EN HCl 0,1 N

Con la misma cantidad de muestra que en el caso anterior, se procedió a repetir el ensayo, pero en esta oportunidad, con HCl 0,1 N, el cual simula el pH estomacal.

El tiempo de disolución, obtenido en tres experimentos independientes fue de menos de un minuto.

ENSAYOS CON OTROS COMPUESTOS DE MAGNESIO

Con propósitos comparativos, se realizaron ensayos similares a los ya descriptos, con sulfato de magnesio, carbonato de magnesio y $[\text{Mg}(\text{OrH})_2(\text{H}_2\text{O})_8]$.

En fluido gástrico simulado solo aproximadamente de un 30 % del complejo se disuelve después de los 30 minutos, mientras que en HCl 0,1 N alrededor del 45 %. Esta comparación muestra claramente que el complejo de isoorotato presenta propiedades de disolución mucho mejores que el orotato de magnesio, por lo que sería de mayor utilidad en propósitos de suplementación del metal. El comportamiento del isoorotato de magnesio es similar al de otras formas clásicas de suplementos de magnesio (sulfato o carbonato), los cuales presentan características de disolución similares.

Capítulo 2

COMPUESTOS DE LITIO

Orotato de litio

Isoorotato de litio

INTRODUCCIÓN

EL LITIO EN SU ENTORNO NATURAL

El litio es el elemento metálico más liviano del sistema periódico, con una densidad de sólo la mitad de la del agua. Fue descubierto por Alfvédson en 1817 y aislado por primera vez por Bunsen y Matthiessen en 1855. Su nombre deriva de la palabra griega *lithos*, que significa *roca*, debido a su presencia en diversos minerales¹.

No se lo encuentra libre en la naturaleza, pero combinado está ampliamente distribuido. Sus principales fuentes minerales son la lepidolita $[\text{KLiAl}(\text{F},\text{OH})_2\text{Si}_4\text{O}_{10}]$, el espodumeno $[\text{Li}_3\text{AlSi}_2\text{O}_6]$ y la amblygonita $[\text{Li}(\text{AlF})\text{PO}_4]$. Este metal, de color plateado y consistencia blanda, se obtiene por electrólisis de cloruro de litio fundido².

¹ Chang, R., *Química*, Mc Graw Hill, México, 1999.

² <http://www.ucc.ie/ucc/depts/chem/dolchem/html/elem/elem003.html>

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS GENERALES

Por tratarse de un elemento cabeza de grupo, las características del litio son un poco diferentes a las del resto de los metales alcalinos. Su comportamiento se asemeja más al del magnesio que al resto de sus congéneres³.

El ion Li^+ posee un alto poder polarizante debido a su pequeño tamaño; motivo por el cual los compuestos de litio poseen un grado de covalencia mayor que el resto de los cationes del grupo I. También a causa de su radio reducido, este ion metálico presenta restricciones estéricas que condicionan su comportamiento físico y químico, en particular en compuestos sólidos.

Las soluciones de litio se apartan marcadamente del comportamiento ideal. Esto ocurre porque la esfera de hidratación de este ion es relativamente grande y difícil de determinar, debido a su alto poder polarizante.

La química de coordinación del litio, al igual que la de sus congéneres, es relativamente escasa. Sin embargo sus características polarizantes hacen que presente una mayor afinidad por ligandos con oxígenos, al igual que el magnesio. Un tipo particular de ligandos que está muy relacionado con los metales del Grupo I, son los criptandos. Éstos pueden ser considerados excelentes “modelos” para el estudio del transporte de iones alcalinos en sistemas biológicos⁴.

QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL LITIO

El litio no era considerado un elemento esencial, no obstante numerosos estudios recientes sugirieron que podría serlo. Se ha demostrado que la deficiencia de este metal en animales, causa anomalías reproductivas, reduce la vida esperada e induce cambios en el comportamiento. En humanos, no se ha detectado aún ningún síndrome relacionado con la deficiencia de Li, sin embargo los resultados de algunos estudios epidemiológicos y criminológicos indican que ciertas situaciones de comportamiento violento, como por ejemplo suicidios, crímenes, consumo de drogas, etc., están vinculados con contenidos bajos de litio en el agua potable⁴.

³ Cotton, F. A. y Wilkinson, G., *Química Inorgánica Avanzada*, Limusa Noriega Editores, Mexico, 1996.

⁴ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

El Li^+ es capaz de atravesar fácilmente las membranas celulares y podría afectar numerosos procesos biológicos de los organismos vivos. Por su semejanza con el magnesio, podría estar involucrado en alguna reacción “competitiva” con este elemento, e influir en sistemas que lo contengan. Además, por su tamaño, puede tener acceso a sitios de regulación y control e interferir con alguno de los otros elementos esenciales del grupo de los alcalinos o alcalinotérreos.

FARMACOLOGÍA DEL LITIO

Los compuestos de litio se han utilizado en medicina desde hace más de 140 años. En un principio se los aplicaba para tratamientos de gota y algunas enfermedades reumáticas, al haberse demostrado que el urato de litio era la sal más soluble del ácido úrico.

Se sabe que disminuir el consumo de cloruro de sodio es altamente benéfico para pacientes con problemas cardíacos o de hipertensión arterial. Alrededor de 1930, cuando esto se comprobó, se iniciaron ensayos con distintas sales como posibles reemplazos de la sal común. Se encontró que soluciones de cloruro de litio, con pequeños agregados de ácido cítrico y/o yoduro de potasio, podrían ser adecuadas. A fines de la década de 1940, en Estados Unidos, estos productos fueron liberados al mercado sin demasiados estudios. Su uso sin control ni restricciones, provocó numerosas muertes por intoxicación con litio.

En Australia, también por esa época, el psiquiatra J. Cade completaba sus estudios sobre el tratamiento de manías depresivas con sales de litio. Su trabajo fue conocido por especialistas británicos, quienes realizaron estudios sistemáticos en torno a este tipo de tratamientos. Ya a fines de la década de 1950, las terapias con litio quedaron definitivamente establecidas⁵.

PSICOSIS MANÍACO-DEPRESIVAS La enfermedad maníaco depresiva, conocida en la comunidad médica como enfermedad bipolar, es el más dramático de los desórdenes depresivos o afectivos. En contraposición con la mayoría de las depresiones, las cuales ocurren a cualquier edad, la enfermedad maníaco-depresiva generalmente aparece después de los 30 años de edad. En los Estados Unidos, al menos 2 millones de personas sufren de enfermedad bipolar⁶.

⁵ Baran, E.J., *Acta Farm. Bonaerense*, 7, 187, (1988)

⁶ www.healthtouch.com

La diferencia entre la enfermedad bipolar y otros desórdenes depresivos es que los pacientes pasan de la depresión a la manía, generalmente con períodos de comportamiento normal entre los dos extremos.

Originalmente los compuestos de litio se utilizaron para el tratamiento de cuadros maniacos agudos. En la actualidad ocupan un sitio prominente en la práctica psiquiátrica, ante todo en los tratamientos preventivos de cuadros bipolares. Por esta razón, deben ser administrados usualmente por períodos relativamente prolongados. A causa del peligro de intoxicación, los pacientes deben ser controlados frecuentemente, determinando el nivel de litio en suero que estabilice el comportamiento del enfermo. Una dosis diaria de entre 1 y 2 g de carbonato de litio, permite alcanzar, en muchos casos, el estado estacionario ideal⁴.

Dado que el Li^+ se absorbe y elimina muy rápidamente, no resulta fácil mantener un nivel constante del mismo en los tejidos; las fluctuaciones de concentración pueden ser responsables de algunos de los efectos colaterales de las drogas de litio. Uno de los temas actuales de investigación, en el campo de la farmacología inorgánica, es el desarrollo de nuevos compuestos que permitan una liberación lenta del ion metálico y que ayuden a regular los niveles del mismo en el organismo.

Los efectos colaterales de los fármacos con litio varían desde temblor de manos hasta hipotiroidismo, llegando en el caso de intoxicación, a vómitos, diarreas, vértigo, cansancio y dificultades en el habla.

El mecanismo de acción del litio en estos tratamientos no se ha determinado correctamente. Se cree que participa en numerosos procesos bioquímicos en el organismo. Puede afectar fuertemente a un gran número de enzimas, vinculadas al ciclo glicolítico y a la síntesis de DNA y RNA y aún a las relacionadas con los neurotransmisores. Otra de las teorías sugiere que el litio actúa en procesos de inhibición hormonal, lo cual podría llegar a controlar las fases maniacas. Algunos científicos consideran que la medicación basada en sales de litio, puede afectar el modo o la velocidad a la cual las células cerebrales modifican los neurotransmisores que controlan el comportamiento.

COMPUESTOS DE LITIO

OROTATO DE LITIO

Las propiedades y características del ácido orótico se describieron en el capítulo anterior, presentándose además un esquema del mismo (pag. 54).

El orotato de litio fue introducido como droga por Nieper⁷ en 1973, quien lo utilizó en ensayos clínicos con la esperanza de aplicar el principio del transporte del electrolito dirigido, en las terapias con litio. Sus estudios con orotato de calcio y orotato de magnesio indicaban que estas sales pasaban a través de las membranas celulares sin disociarse y liberaban sus respectivos iones solo en el sitio de las membranas de las estructuras citoplásmicas^{8,9,10}. Nieper asumió que el orotato de litio también ingresaba a los tejidos del sistema nervioso central en la forma no disociada, después de lo cual el catión Li^+ se liberaba dentro de las células⁷.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Se preparó una suspensión con 7,8 g de ácido orótico (50 mmol) en 75 mL de agua destilada, a la cual se le agregaron 2,1 g de hidróxido de litio monohidratado (50mmol), con agitación, a temperatura ambiente. Tan pronto como se obtuvo la solución lo más clara posible, la mezcla de reacción se filtró y se concentró en vacío hasta un volumen de aproximadamente 20 mL. Al cabo de 12 horas se obtiene un abundante precipitado microcristalino, el cual fue recristalizado a partir de una solución acuosa caliente¹¹.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

El compuesto obtenido, de fórmula $\text{LiOrH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, cristaliza en el grupo espacial triclinico P1 con una molécula en la celda unidad. El catión Li^+ se encuentra en el centro de un tetraedro de átomos de oxígeno, uno de los cuales pertenece a la molécula de agua. De los

⁷ Nieper, H.A. *Agressologie*, **14**, 407, (1973)

⁸ Nieper, H.A. *Agressologie*, **10**, 349, (1969)

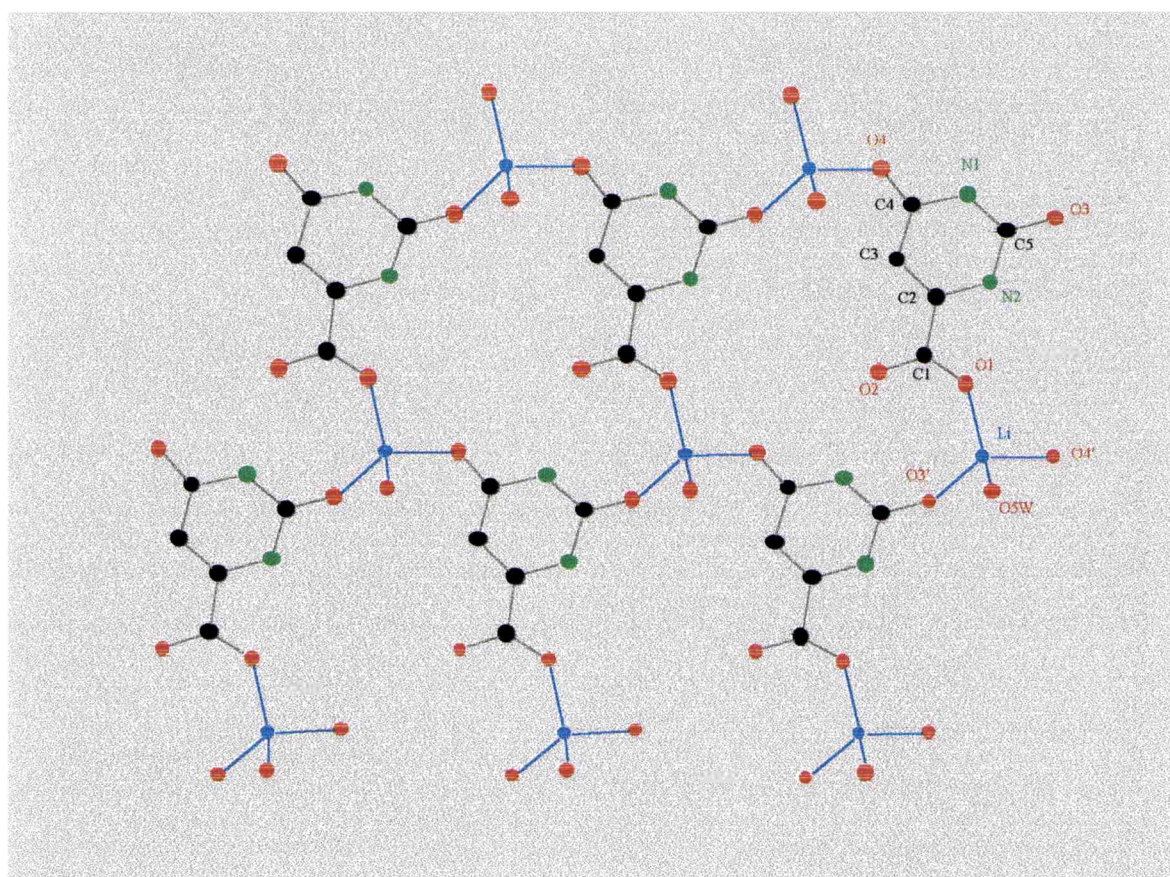
⁹ Nieper, H.A. *Agressologie*, **11**, 495, (1970)

¹⁰ Nieper, H.A. *Z. Geriat*, **3**, 73, (1973)

¹¹ Bach, I., Kumberger, O. y Schmidbaur, H., *Chem. Ber.*, **123**, 2267. (1990).

tres oxígenos remanentes, uno pertenece al grupo carboxilato, mientras que los otros dos, sorprendentemente, corresponden a los carbonilos del anillo uracílico. Los tres oxígenos pertenecen a diferentes unidades OrH⁻.

El anillo uracílico del OrH⁻ es plano y el ángulo que forma con el plano de los carboxilatos es muy pequeño. Cada ion orotato se enlaza con tres cationes diferentes, por lo que se adopta una estructura en capas, formando un polímero bidimensional con anillos de 20 miembros como patrón básico. Las moléculas de agua forman enlaces por puente de hidrógeno entrecruzando las capas¹¹ (Figura 1).



ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

En la Figura 2 se muestran los espectros infrarrojo y Raman del orotato de litio. El análisis vibracional del ligando, con los espectros correspondientes, fue realizado en el capítulo 1, al estudiar los orotatos de magnesio. La posición de las bandas, junto con su asignación, se encuentra detallada en la Tabla 1.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL OROTATO DE LITIO

En la zona alta del espectro puede identificarse la banda correspondiente al estiramiento $\nu(\text{OH})$ del agua, a 3466 cm^{-1} , un poco desplazada con respecto a la misma banda para el ligando libre, como consecuencia de que esta molécula se encuentra formando parte de la esfera de coordinación del Li^{12} . También en esta zona se observan la banda de estiramiento del NH , en 3283 cm^{-1} y la banda de estiramiento C-H , en 3151 cm^{-1} . La señal correspondiente a $\nu(\text{OH})$ desaparece como consecuencia de la deprotonación del ligando.

Entre los 1750 y 1600 cm^{-1} se encuentran las bandas de estiramiento del doble enlace C=O . En este caso se manifiestan dos tipos de vibraciones. Por un lado, la banda muy intensa, situada en 1726 cm^{-1} en IR y en 1700 cm^{-1} en Raman, corresponde al estiramiento de los C=O del anillo uracílico. Por otra parte, a 1660 cm^{-1} en IR y 1668 cm^{-1} en Raman se manifiesta el estiramiento asimétrico del grupo ácido $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, ubicado a menor energía que la señal del estiramiento C=O del ácido en el ligando libre, como consecuencia de la disminución del orden de enlace. Asimismo, la banda correspondiente al modo $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ se desplaza hacia mayores números de onda (IR: $1385/\text{ Ra: }1390\text{ cm}^{-1}$), con respecto al estiramiento C-O , debido a un aumento del orden de enlace de 1 a 1,5.

La banda de intensidad media ubicada en 353 cm^{-1} en el infrarrojo y en 356 cm^{-1} en Raman, la cual no se observa en los espectros del ligando, se asigna tentativamente al estiramiento del enlace Li-O .

El resto de las señales solo sufren pequeños corrimientos.

¹² Nakamoto, K., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

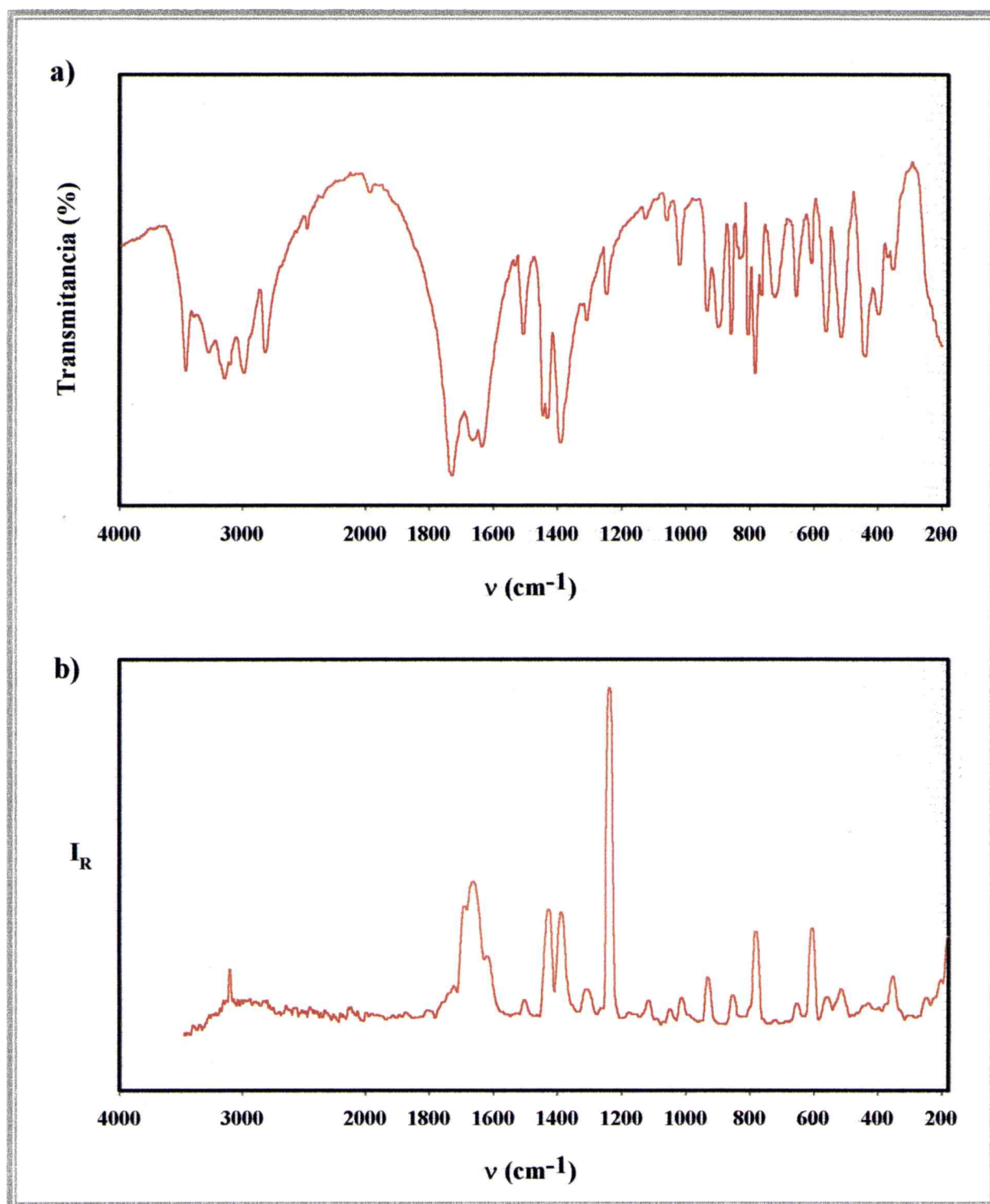


Figura 2: Espectros vibracionales del $\text{Li(OrH).H}_2\text{O}$ en la región de 4000 a 180 cm^{-1}

a) infrarrojo y b) Raman

Acido Orótico		Li(OrH).H ₂ O		Asignación
IR	Raman	IR	Raman	
3517 f		3466 mf		$\nu(\text{H-O})$ agua
3240 h				$\nu(\text{O-H})$
3170 h		3283 f		$\nu(\text{N-H})$
3111 f	3109 d	3151 f		$\nu(\text{C-H})$
3012 f		3103 d 2993 f	3105 d	
2835 f				
		2810 f		
2477- 2267 m, a		2472 d		
1915 h				
1730 h	1725 m			$\nu(\text{C=O})$ (ác)
1706 f	1706 m	1726 mf	1700 m	$\nu(\text{C}_1=\text{O}) + \nu(\text{C}_4=\text{O})$
		1660 f	1668 f	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1666 f	1660 m	1631 f	1626 m	$\nu(\text{C=C}) + \delta(\text{H}_2\text{O})$
	1619 m			
		1526 d		
1516 m 1438 m	1451 m	1502 f 1437 mf 1425 mf	1500 d 1430 f	$\nu(\text{N-C}) + \delta(\text{N-H})$
1423 m	1423 m			
		1385 mf	1390 f	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1340 m	1339 m			$\nu(\text{C-O})$
1279 f 1236m	1261 m 1248 f	1301 d 1238 f 1116 d	1315 d 1242 mf 1121 d	
1122 m 1013 m 925 m 893 m 854 f	1045 d 1012 d 932 d 853 d	1049 d 1013 m 930 f 894 f 854 f 828 m	1017 d 934 d 858 d	
824 m		801 m		$\gamma(\text{NH}) + \gamma(\text{OH})$
783 m		781 mf	784 m	$\gamma(\text{C=O})$ en fase
757 d 736 m	743 m	762 m 719 m 654 m		$\delta(\text{C-O}) + \delta(\text{C=O})$ o $\delta(\text{COO}^-)$
601 d	600 m	606 m	651 d 609 m	
551 f	543 d	561 f	560 d	$\rho \text{ H}_2\text{O}$
504 d 444 f	464 d	516 f 441 m	518 d	
		398 m 370 d 353 m	356 d	$\nu(\text{Li-O})$

Tabla 1: Espectro infrarrojo del ácido orótico y del orotato de litio:
posición y asignación de las bandas.

ANÁLISIS TÉRMICO DEL $\text{Li}(\text{OrH})\cdot\text{H}_2\text{O}$

El termograma del compuesto se muestra en la Figura 3. Al igual que para otros orotatos ya estudiados, el análisis térmico de esta sustancia es muy complejo.

La única molécula de agua se elimina en un primer paso, a 216 °C, con una pérdida de masa experimental de 10,85 %, en acuerdo con el valor esperado de 10,03 %. Este proceso presenta una señal de ATD endotérmica a 226 °C.

Después de la deshidratación, se inicia el proceso de degradación del material remanente, visualizándose tres pasos. Los dos primeros, que no se pueden separar fácilmente, ocurren entre 339 y 360 °C y el último entre 360 y 433 °C. En el ATD sólo se observan dos señales más, ambas exotérmicas a 388 y 425 °C.

El residuo final de la pirólisis resultó ser Li_2CO_3 , lo cual se comprobó por infrarrojo. La pérdida de masa total experimental, de 80,66 %, concuerda con el valor esperado de 79,39 %.

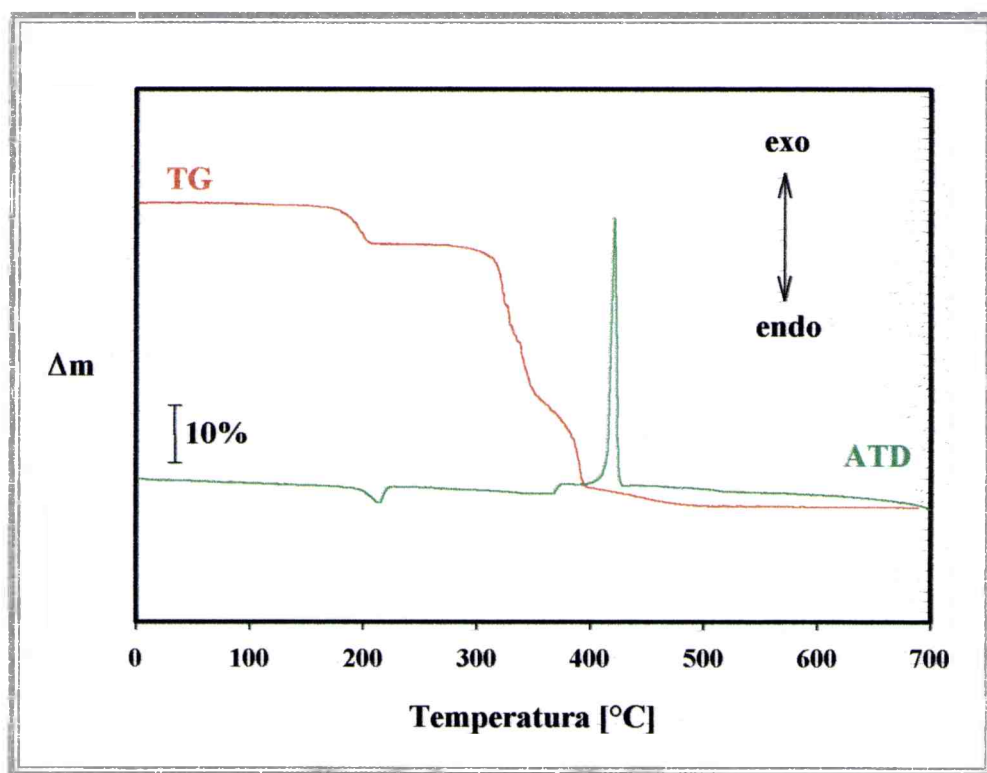


Figura 3: Diagrama de descomposición térmica del $\text{Li}(\text{OrH})\cdot\text{H}_2\text{O}$.

ISOOROTATO DE LITIO

Cuando se analizaron las características del isoorotato de magnesio, en el capítulo anterior, se comentaron también las propiedades las bondades y aplicaciones del ácido isoorótico y se presentó un esquema del mismo (pag. 64).

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Se preparó una suspensión con 1,56 g de ácido isoorótico (10 mmol) y 0,24 g de hidróxido de litio (10 mmol) en 20 mL agua. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cuando se obtuvo la solución más clara posible, se la filtró y se la concentró en rotavapor hasta un volumen final de aproximadamente 4 mL. Al enfriar, precipitó un sólido microcristalino.

Una porción de este sólido se redisolvió en agua y se permitió la concentración lenta de la solución, a temperatura ambiente. Al cabo de varios días se obtuvieron cristales transparentes bien formados. El análisis elemental (Tabla 2) confirma la formación del isoorotato de litio monohidrato.

Elemento	C	H	N
% experimental	33,50	2,90	15,36
% calculado	33,36	2,80	15,56

Tabla 2: Resultados del análisis elemental del isoorotato de litio.

DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Se utilizó un cristal transparente prismático de dimensiones aproximadas 0,10 x 0,10 x 0,20 mm. Los datos fueron obtenidos a 293(2) K en un difractómetro Enraf Nonius CAD-4 usando radiación monocromada con grafito de la línea $K\alpha$ del Cu ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$), con modo de barrido ω -2 θ . Los parámetros de la celda unidad se refinaron por mínimos cuadrados de

$[\sin \theta/\lambda]^2$, usando 25 reflexiones en el rango $36,5 < 2\theta < 127,9^\circ$. La intensidad de los datos se corrigió por efectos de absorción y de polarización de Lorentz.

Los parámetros cristalinos, las condiciones de la toma de datos y los resultados del refinamiento están resumidos en la Tabla 3. Las coordenadas atómicas finales y los parámetros térmicos se presentan en la Tabla 4 y algunos ángulos y distancias de enlace en la Tabla 5.

Fórmula empírica	C ₅ H ₅ N ₂ O ₅ Li
Peso molecular (g/mol)	180,05
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
A (Å)	3,521(1)
b (Å)	18,146(3)
c(Å)	10,335(2)
β (°)	90,82(2)
V (Å ³)	660,3(3)
Z	4
Densidad (calc)(g/mL)	1,811
F(000)	368
Reflexiones estándar	(0, 12, 6)
Caída del estándar	± 0,6%
Intervalo de θ para la colección de datos (°)	4,87 to 69,88
Intervalos indexados	0 ≤ h ≤ 4, 0 ≤ k ≤ 22, -12 ≤ l ≤ 12
Reflexiones recolectadas	1462
Reflexiones independientes	1254 [R(int) = 0,0108]
Reflexiones observadas [I > 2σ (I)]	1110
Datos/restricciones/parámetros	1254/2/127
Bondad del fiteo	1,111
Indices R finales [I > 2σ (I)]	R1 = 0,031, wR2 = 0,086
Indices R (todos los datos)	R1 = 0,036, wR2 = 0,090
Diferencia máxima entre pico y cavidad (e. Å ⁻³)	0,16/ -0,23

Tabla 3: Parámetros cristalográficos y condiciones de la toma de datos para el isoorotato de litio.

La estructura se resolvió por los métodos directos y de Fourier. El modelo molecular final se obtuvo refinando por mínimos cuadrados y matriz completa de todos los átomos excepto los hidrógenos. Los programas utilizados fueron: SPD¹³, SHELX-76¹⁴, SHELX-86¹⁵ Y SHELX-93¹⁶.

Todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en un mapa diferencial de Fourier. No obstante, los H del anillo y del grupo amida del isoorotato fueron posicionados estereoquímicamente y refinados con el modelo “riding” empleando parámetros térmicos isotrópicos comunes. Los átomos de hidrógeno de la molécula de agua se refinaron con la distancia O-H restringida al valor teórico de 0,9 Å.

Átomo	x	y	z	U(eq)
O(1)	1833(3)	6745(1)	9586(1)	24(1)
O(2)	4428(3)	5642(1)	9324(1)	27 (1)
O(3)	5027(3)	5144(1)	6750(1)	26 (1)
O(4)	1320(4)	6748(1)	3626(1)	34 (1)
N(1)	3146(4)	5961(1)	5236(1)	23 (1)
N(2)	825(4)	7117(1)	5711(1)	23 (1)
C(1)	3028(4)	6225(1)	8893(1)	19 (1)
C(2)	2678(4)	6325(1)	7449(1)	18 (1)
C(3)	3708(4)	5763(1)	6524(1)	19 (1)
C(4)	1732(4)	6618(1)	4779(1)	22 (1)
C(5)	1277(4)	6970(1)	6988(1)	20 (1)
O(w1)	423(3)	4133(1)	8400(1)	28 (1)
Li	5327(8)	4681(2)	8683(3)	30 (1)

Tabla 4: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para $[\text{Li}(\text{isoor})\text{H}_2\text{O}]_2$. U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor ortogonalizado U_{ij} .

¹³ Frenz, B.A., *Enraf-Nonius Structure Determination Package*, Enraf Nonius, Delft, 1983.

¹⁴ Sheldrick, G.M., *SHELX, a Program for Crystal Structure Determination*, University of Cambridge, Cambridge, 1976.

¹⁵ Sheldrick, G.M., *Acta Crystallogr.*, **A46**, 467, (1990)

¹⁶ Sheldrick, G.M., *SHELX-93, a Program for Crystal Structure Refinement*, University of Göttingen, Göttingen, 1993.

O(1)-C(1)	1,260(2)	O(2)-C(1)	1,247(2)
O(2)-Li	1,893(3)	O(2)-Li#1	2,142(3)
O(3)-C(3)	1,236(2)	O(3)-Li	2,169(3)
O(4)-C(4)	1,221(2)	N(1)-C(4)	1,373(2)
N(1)-C(3)	1,391(2)	N(2)-C(5)	1,354(2)
N(2)-C(4)	1,363(2)	C(1)-C(2)	1,506(2)
C(2)-C(5)	1,355(2)	C(2)-C(3)	1,448(2)
O(1w)-Li	2,010(3)	O(1w)-Li#2	2,076(3)
Li-O(1w)#3	2,076(3)	Li-O(2)#1	2,142(3)
C(1)-O(2)-Li	136,4(1)	C(1)-O(2)-Li#1	125,9(1)
Li-O(2)-Li#1	94,6(1)	C(3)-O(3)-Li	122,6(1)
O(2)-C(1)-O(1)	124,4(1)	C(5)-C(2)-C(1)	118,4(1)
Li-O(1w)-Li#2	119,0(2)	O(2)-Li-O(1w)	111,0(2)
O(2)-Li-O(1w)#3	129,8(2)	O(1w)-Li-O(1w)#3	119,0(1)
O(2)-Li-O(2)#1	85,4(1)	O(1w)-Li-O(2)#1	91,6(1)
O(1w)#3-Li-O(2)#1	89,0(1)	O(2)-Li-O(3)	87,7(1)

Transformaciones de simetría utilizadas para generar los átomos equivalentes:

(#1): $-x+1, -y+1, -z+2$; (#2): $x-1, y, z$; (#3): $x+1, y, z$.

Tabla 5: Algunas distancias de enlace (Å) y ángulos (°) en el isoorotato de litio.

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRUCTURA

En la Figura 4 se muestra un esquema del dímero de isoorotato de litio, mostrando la estructura en capas. El dímero $[\text{Li}(\text{isoor})\text{H}_2\text{O}]_2$ consiste en un par de complejos $\text{Li}(\text{isoor})\text{H}_2\text{O}$ relacionados por un centro de inversión. El anión isoorotato actúa como ligando bidentado a través de uno de los pares libres de un oxígeno del carboxilato ($d(\text{Li}-\text{O}2)=1,893 \text{ Å}$) y del átomo de oxígeno carbonílico del anillo adyacente a este ($d(\text{Li}-\text{O}3)=2,169 \text{ Å}$). En el dímero, el oxígeno del grupo carboxilato (O2) actúa como puente entre los dos complejos, a través de otro de sus pares libres ($d(\text{Li}'-\text{O}2)=2,142 \text{ Å}$). El ligando isoorotato es prácticamente plano. El ion litio se encuentra desplazado $0,307 \text{ Å}$ de este plano, hacia la molécula de agua ligada más cercana.

La molécula de agua (Ow) coordina con el ion litio a través de uno de los pares libres del oxígeno, con una distancia Li-Ow de $2,013 \text{ Å}$. Esta misma molécula, a través de su par libre remanente, sirve de puente entre dímeros vecinos, separados por una unidad de

traslación a lo largo del eje a ($d(\text{Li}^+-\text{Ow}) = 2,076 \text{ \AA}$). Esto da lugar a cadenas de dímeros a lo largo del eje a , estabilizadas adicionalmente por interacciones entre los anillos uracílicos adyacentes. Dentro de una cadena, el ion Li^+ presenta una coordinación novedosa, con 5 uniones, formando una bipirámide trigonal (Figura 4). Las cadenas adyacentes están unidas por enlaces por puente de H involucrando interacciones $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ y $\text{Ow}-\text{H}\cdots\text{O}$ (Tabla 6).

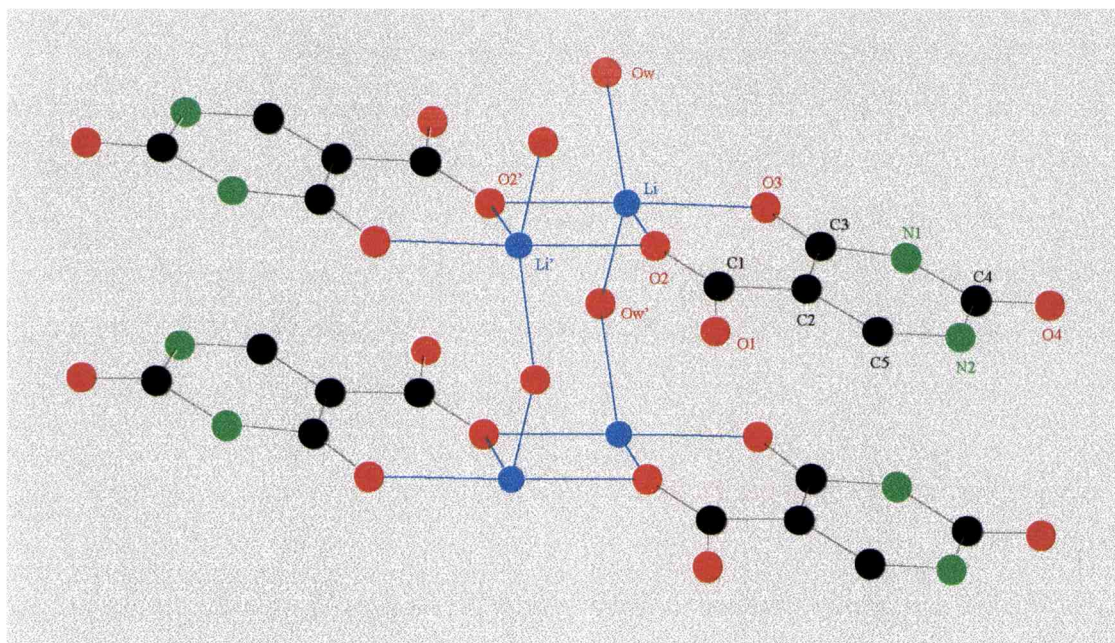


Figura 4: Esquema del dímero de isoorotato de litio, mostrando la estructura en capas.

D	H	A	D \cdots A	H \cdots A	\angle D-H \cdots A	D-H
N(1)	H(1)	O(3) ⁱ	2,948(2)	2,088(1)	177,57(9)	0,86(2)
N(2)	H(2)	O(1) ⁱⁱ	2,748(2)	1,926(1)	159,43(9)	0,86(2)
O(w1)	H(w1)	O(1) ⁱⁱⁱ	2,748(2)	1,86(2)	166(1)	0,90(2)
O(w1)	H'(w1)	O(4) ^{iv}	2,698(2)	1,79(2)	173(1)	0,91(2)

^a D: átomo donador, A: átomo aceptor. Se incluyeron todos los enlaces por puente de hidrógeno con distancias D \cdots A menores de 3 Å.

^b Código de simetría: (i): $-x, 1-y, 1-z$; (ii): $x-1/2, 3/2-y, z-1/2$; (iii): $-x, 1-y, 2-z$; iv: $-x, 1-y, 1-z$

Tabla 6: Ángulos($^\circ$) y distancias (Å) para los enlaces por puente de hidrógeno en el isoorotato de litio. ^{a,b}

Es interesante comparar los parámetros estructurales del ligando coordinado con los del anión libre presente, por ejemplo, en el isoorotato de amonio monohidrato¹⁷. Las longitudes de enlace N(2)-C(4), N(1)-C(3), C(2)-C(3), C(2)-C(5) y N(2)-C(5) resultan algo más cortas en el complejo de litio mientras que los enlaces N(1)-C(4) y O(3)-C(3) son un poco más largos. Estas variaciones se pueden explicar en términos de las diferentes estructuras resonantes del anión isoorotato en comparación con el ligando quelado¹⁷. También se observan diferencias similares al comparar los valores de algunos ángulos.

Por otra parte, los resultados estructurales se pueden comparar con los obtenidos para el complejo de litio con el ácido orótico¹¹. El anión isoorotato actúa como un ligando bidentado a través de uno de los oxígenos del carboxilato y del oxígeno carbonílico exocíclico adyacente, al igual que en el caso del complejo con magnesio ya mencionado, y en algunos otros complejos con metales de transición^{17,18,19}. Esta posibilidad no existe en el orotato, por tener los grupos carbonílico y carboxílico en posiciones alternadas en el anillo uracílico.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se registró el espectro electrónico del complejo, el cual se muestra en la Figura 5. Asimismo se midieron los espectros infrarrojo y Raman, los que se presentan en la Figura 6. Las posiciones y asignaciones de las bandas correspondientes se pueden ver en la Tabla 7. El estudio vibracional del ligando libre se realizó en el capítulo anterior, cuando se presentó el complejo de ácido isoorótico con el magnesio.

ESPECTROS ELECTRÓNICOS

Ya fue mencionado que el espectro electrónico del ácido isoorótico libre presenta dos absorciones fuertes a 218 y 274 nm, las cuales se asignan al grupo carboxilo y al anillo uracílico, respectivamente²⁰. Las soluciones acuosas del complejo de litio presentan un

¹⁷ Maistralis, G., Katsaros, N., Mentzafos, D. y Terzis, M., *Acta Crystallogr.*, **C47**, 740, (1991).

¹⁸ Hueso-Ureña, F., Moreno-Carretero, M.N., Romero-Molina, M.A., Salas-Peregrín, J.M., Sánchez-Sánchez, M.P., Álvarez de Cienfuegos-López, G. y Faure, R., *J.Inorg.Biochem.* **51**, 613, (1993).

¹⁹ Baran, E.J., Mercader, R.C., Hueso-Ureña, F., Moreno-Carretero, M.N., Quirós-Olozábal, M. y Salas Peregrín, J.M., *Polyhedron*, **15**, 1717, (1996).

²⁰ Tucci, E.D.R. y Li, N.C., *J.Inorg.nucl.Chem.* **25**, 17, (1963).

corrimiento muy pequeño, pero significativo, de ambas bandas, hacia la zona del azul, las cuales se encuentran ubicadas a 216 y 270 nm. Corrimientos similares se observan en el caso de complejos del ácido isoorótico con Mg(II), Mn(II), Co(II) y Zn(II)¹⁸.

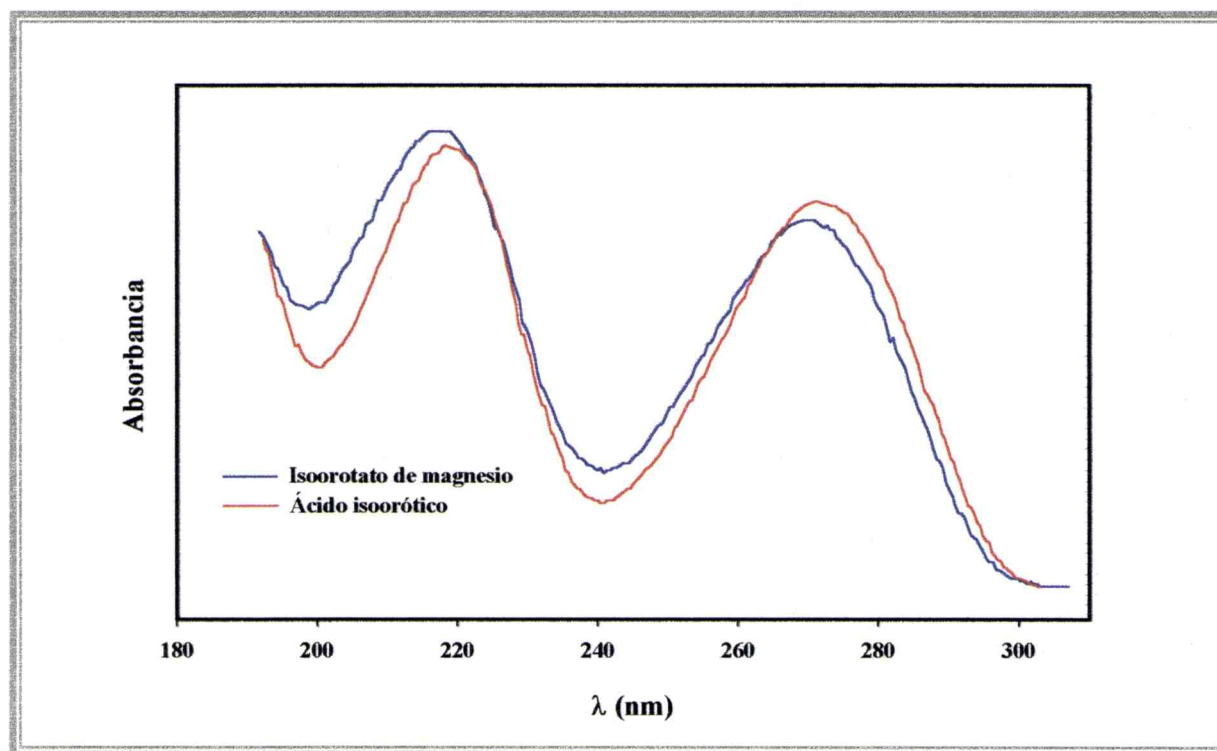


Figura 5: Espectros electrónicos del ácido isoorótico y del isoorotato de litio.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL ISOOROTATO DE LITIO

Los espectros infrarrojo y Raman de este complejo son similares a los de otros isoorotatos, previamente investigados^{18,19}.

El modo vibracional de estiramiento del agua coordinada se manifiesta como una banda bien definida a 3387 cm^{-1} , en el infrarrojo. La correspondiente vibración de deformación aparece superpuesta con un multiplete de bandas fuertes en la región entre 1650 y 1750 cm^{-1} , como se observara en el caso del isoorotato de magnesio. La posición de $\nu(\text{OH})$

corroborar la participación de las moléculas de agua en enlaces por puente de hidrógeno de fuerza mediana²¹, de acuerdo con la información estructural.

En este caso, los modos de estiramiento de los dos enlaces N-H no se pueden distinguir, manifestándose como una única banda en el IR, a 3169 cm^{-1} . Esta diferencia de comportamiento respecto al del isoorotato de magnesio, podría estar relacionada con la participación de estos grupos en enlaces por puente de hidrógeno entre cadenas, como ya se discutió anteriormente.

Las vibraciones de estiramiento de los dos grupos C=O del anillo uracílico se pueden asignar a dos bandas diferentes, debido a que los enlaces correspondientes no son tan similares entre sí ($\text{O}_3\text{-C}_3$: $1,236\text{ \AA}$ y $\text{O}_4\text{-C}_4$: $1,221\text{ \AA}$), como ocurre en el caso del complejo de magnesio (ver Tabla 9 del capítulo 1). Estas bandas se observan en el infrarrojo a 1735 cm^{-1} para ν ($\text{C}_4\text{-O}_4$) (1721 cm^{-1} en Raman) y a 1718 cm^{-1} para ν ($\text{C}_3\text{-O}_3$).

El modo de estiramiento asimétrico del carboxilato, $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, se observa a energías ligeramente mayores que en el $[\text{Mg}(\text{isoor})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1693 cm^{-1} para IR y 1685 cm^{-1} para Raman) probablemente, debido a que, en el presente caso, el átomo de oxígeno (O_2) está involucrado en una interacción simultánea con los dos centros metálicos. No obstante, la posición y la diferencia de energía entre los dos estiramientos del carboxilato (301 cm^{-1} en el IR) son consistentes con la formación de un puente monoatómico¹².

Al igual que en el caso del complejo de magnesio, es posible identificar las deformaciones del grupo NH como 4 bandas en el infrarrojo, situadas en 1507, 1450, 813 y 790 cm^{-1} (1506 , 1454 y 794 cm^{-1} en Raman).

La asignación de los modos de estiramiento de los enlaces Li-OH_2 es solo tentativa. De todos modos, es razonable que correspondan a las bandas a 495 cm^{-1} en IR y Raman, debido a que en el caso de interacciones metal-Ow fuertes, dichas vibraciones se encuentran usualmente en esa región²². Por otro lado, la asignación del estiramiento de enlace Li-O correspondería a la banda situada en $369/324\text{ cm}^{-1}$ para IR y 320 cm^{-1} para Raman, siendo esta una región intermedia de los rangos característicos para las unidades Li-O_4 y Li-O_6 ²³.

²¹ Siebert, H., *Anwendungen der Schwingungsspektroskopie in der Anorganischen Chemie*, Springer, Berlín, 1966.

²² Lutz, H.D., *Struct. Bonding*, **69**, 97, (1988)

²³ Lazarev, A.N., *Vibrational spectra and Structure of Silicates*, Consultant Bureau, New York, 1972.

Acido Isoorótico		[Li(isoor)H ₂ O] ₂		Asignación
IR	Raman	IR	Raman	
		3387 mf		v (H-O) agua coordinada
3458 f				
3239 h				v (H-O) agua de crist.
3178 m		3169 f		v (N ₂ -H)
3128 m				v (N ₁ -H)
3049 d	3075 m	3065 m	3070 m	v (C-H)
2990 d		2966 m		
2936 d		2881 h		
2845 m		2828 m		
2434 f, a		2709 m		
1927 m				
1792 h				v (C=O) (ác)
1710 f	1696 m			v (C ₄ =O) + v (C ₃ =O)
		1735 mf	1721 m	v (C ₄ =O)
		1718 f		v (C ₃ =O)
		1693 mf	1685 m	v _{as} (COO ⁻)
1659 f	1669 f			
1607 m	1621 f	1611 m	1615 d	v (C ₂ =C ₅)
		1592 h	1600 h	
1508 m	1522 m	1507 m	1506 m	δ (N ₂ -H)
		1450 f	1454 m	δ (N ₁ -H)
1425 f	1438 m			v C-OH + δ O-H
		1418 f	1428 m	
		1392 mf	1385 f	v _s (COO ⁻)
1331 f	1350 m	1321 f	1322 f	
1317 m	1307 f			
1230 f	1258 d	1225 f		
1184 f	1200 m	1199 md	1202 m	
1135 d	1116 d			
1017 d		1002 m	1001 m	
997 d				
991 d	994 m	985 d	988 m	
863 m		877 md		
843 m		835 m		
811 m	806 m	813 m		π (N ₁ -H)
791 m		790 m	794 mf	π (N ₂ -H)
773 m	771 f	762 m		
723 m		750 h		
		729 d		
		700 d		
650 m	648 m	658 m	652 md	
626 m		639 f	636 d	
		618 h		
563 f	564 m	564 f	561 m	
445 f	439 d	445 d		
431 f	418 d			
	385 d	401 d		
		495 f	495 md	v (Li-OH ₂)
		434 md	438 m	
361 f		418 m		
		369 m		
		324 d	320 md	v (Li-O)
		283 m	253 d	

Tabla 7: Espectros Infrarrojo y Raman del ácido isoorótico y del isoorotato de litio: posición y asignación de las bandas

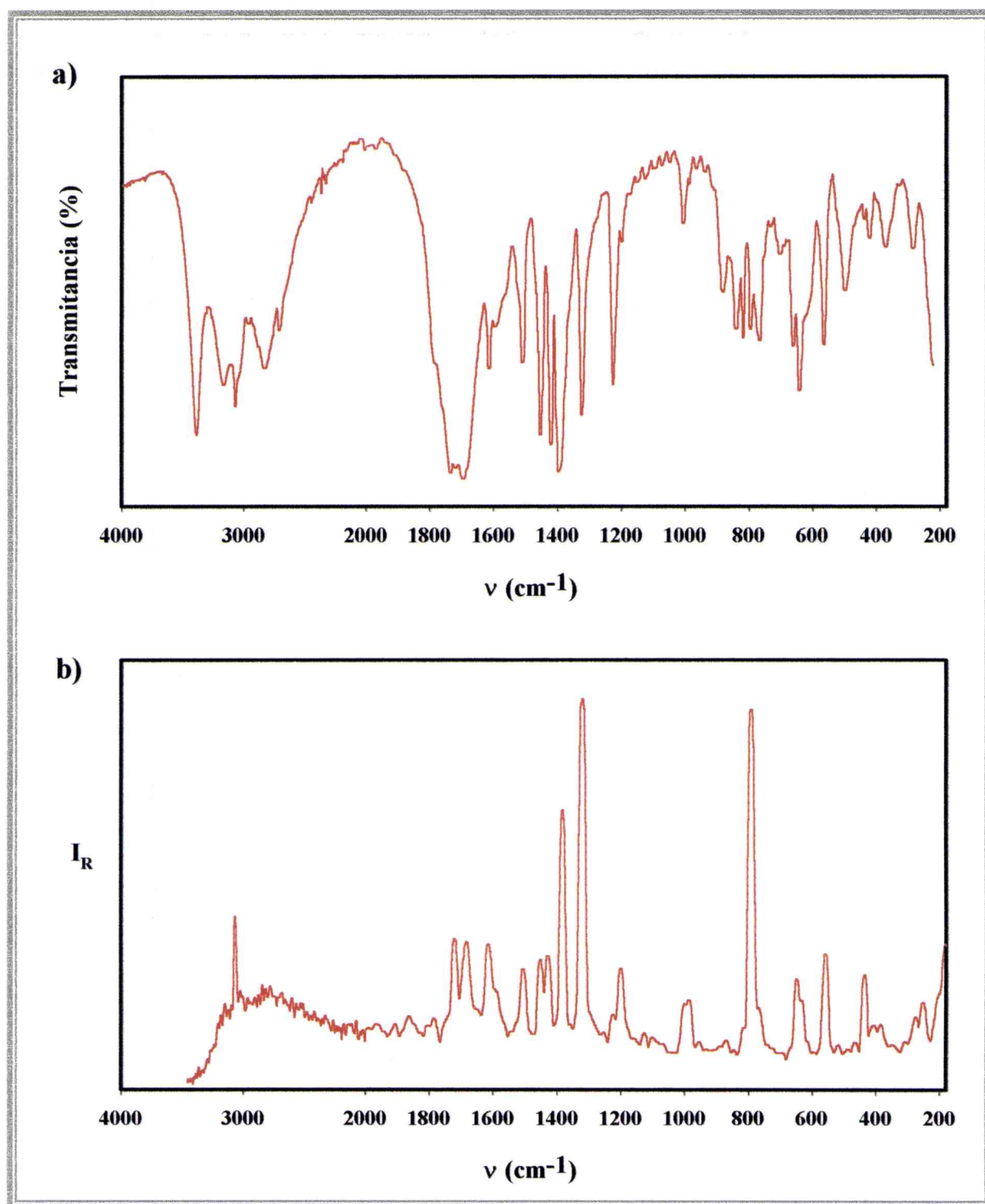


Figura 6: Espectros vibracionales del $[\text{Li}(\text{isoor})\text{H}_2\text{O}]_2$ en la región de 4000 a 180 cm^{-1}
a) infrarrojo y b) Raman

ANÁLISIS TÉRMICO DEL ISOOROTATO DE LITIO

En la Figura 7 se muestra el termograma del isoorotato de litio. El análisis termogravimétrico del complejo presenta una degradación en cuatro pasos, los cuales comienzan a 191 °C. El primer paso involucra una pérdida de masa de 23,0 % y se extiende hasta los 254 °C. Esta etapa está relacionada con tres señales de ATD, dos endotérmicas, a 184 °C (débil) y a 237 °C (fuerte) y una exotérmica a 254 °C (media). Evidentemente, en este primer proceso, se pierden las dos moléculas de agua (pérdida de masa teórica: 10 %) con el inicio simultáneo de la degradación de los ligandos orgánicos. Este comportamiento muestra la importancia de las moléculas de agua en la estabilización de la estructura.

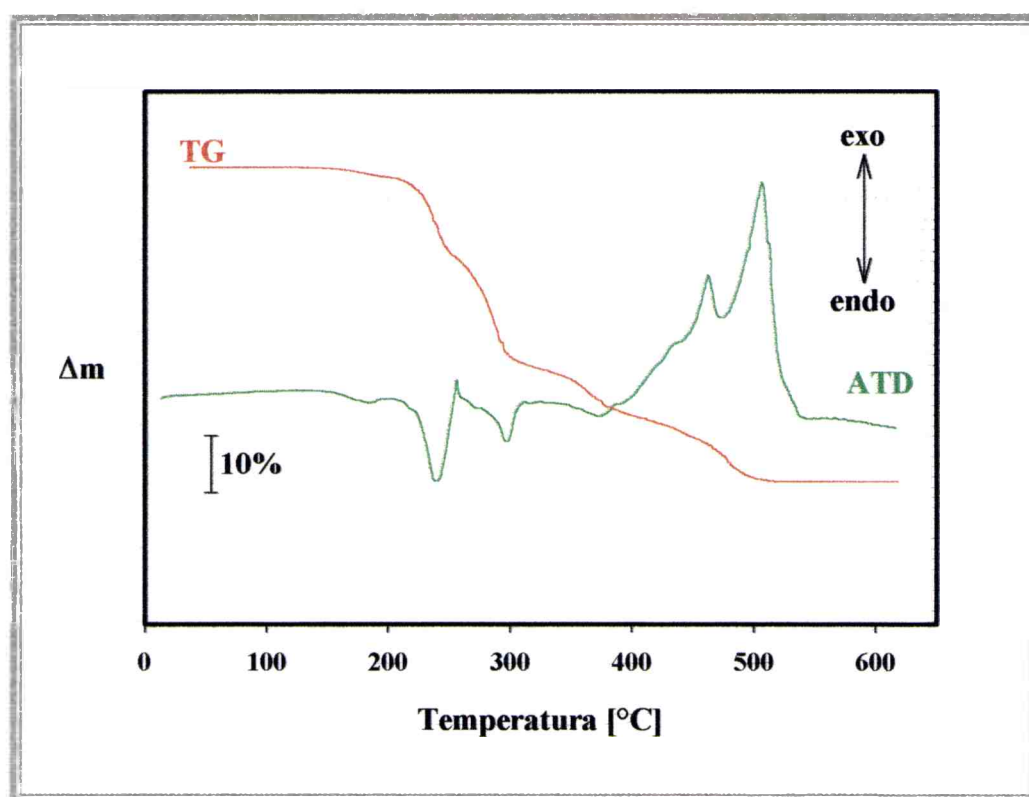


Figura 7: Diagrama de descomposición térmica del isoorotato de litio.



Biblioteca Central
Fac. Cs. Exactas
U.N.L.P.

100/56988

Los pasos siguientes de degradación se observan entre 254/327; 327/405 y 405/520 °C y están acompañados de las siguientes señales de ATD: 297 °C (endotérmica, media), 374 °C (endotérmica, media), 460 °C (exotérmica, fuerte) y 505 °C (exotérmica, muy fuerte).

La constancia en el peso se obtiene a los 520 °C y el residuo sólido final se caracterizó como Li_2CO_3 , mediante espectroscopía infrarroja. La pérdida de peso total experimental fue del 80,0 %, en excelente acuerdo con el valor calculado de 79,5 %. Anteriormente, en el estudio del comportamiento térmico de otros compuestos de litio farmacológicamente activos, también se observó la generación de Li_2CO_3 como único residuo final de la pirólisis²⁴.

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Con el fin de analizar las características farmacológicas de los compuestos de litio estudiados, se realizaron pruebas de disolución similares a las ya mencionados en el caso de los compuestos de magnesio.

Para estos ensayos se utilizaron muestras que contenían 0,056 g de Li(I), que equivalen a una dosis de 0,3 g de carbonato de litio, que es la droga de litio más comúnmente utilizada. Las soluciones se prepararon de acuerdo a lo establecido por la U.S.P. XXII²⁵, lo mismo que las técnicas, procedimientos y equipo utilizado. Para los ensayos de disolución el tiempo máximo establecido es de 30 minutos y el medio utilizado puede ser fluido gástrico simulado o una solución de ácido clorhídrico 0,1 N.

DISOLUCIÓN EN FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO

Se pesaron sendas cantidades de orotato de litio e isoorotato de litio equivalentes a 56 mg de Li(I). Se colocó cada muestra con 900 mL de la solución, de acuerdo con el procedimiento indicado en la Parte Experimental.

En el caso de la muestra de isoorotato de litio, antes de los 20 minutos, se obtuvo una solución completamente clara. Este ensayo se repitió tres veces, observándose en todos los

²⁴ Tobón-Zapata, G.E., Ferrer, E.G., Etcheverry, S.B. y Baran, E.J., *J. Thermal Anal. Calorim.*, **61**, 29, (2000).

²⁵ U. S. Pharmacopeia, XXII ed., U.S.P. Inc., Rockville, MD, USA, (1990).

casos un comportamiento similar. Este test confirma la disolución adecuada del complejo en el jugo gástrico.

Por el contrario, la muestra de orotato de litio no se disolvió completamente en el tiempo establecido para el ensayo. Al filtrar la solución se obtuvo un residuo que correspondía aproximadamente al 40 % de la masa de muestra original. El mismo comportamiento se observó en los tres ensayos realizados. El residuo insoluble pudo ser identificado en todos los casos como ácido orótico puro, mediante espectroscopía infrarroja. Este resultado indica que el compuesto no favorecería la incorporación lenta de litio, ya que el mismo se descompone en los medios estudiados, liberando rápidamente el ion metálico.

DISOLUCIÓN EN HCl 0,1 N

Con las mismas cantidades de muestra que en el caso anterior, se procedió a repetir el ensayo, pero en esta oportunidad, con HCl 0,1 N, el cual simula el pH estomacal.

La cantidad disuelta para el isoorotato de litio, promediando tres experimentos independientes, fue del 90 % de la muestra original. El resultado para el orotato de litio fue semejante a lo que se observó en fluido gástrico simulado, solo se disolvió el 40 %, y el residuo sólido resultó ser ácido orótico.

Estos ensayos muestran que el complejo de litio con el ácido isoorótico presenta un mejor comportamiento de disolución que el compuesto entre el mismo metal y el ácido orótico. Estas características del nuevo complejo de litio hacen que sea factible su aplicación en los tratamientos en que es necesario administrar este elemento.

Capítulo 3

COMPUESTOS DE COBRE CON AMINOÁCIDOS



Aspartato de cobre

Glutamato de cobre

Cobre-L-triptofano

Bis(L-metioninato)cobre(II)

INTRODUCCIÓN

EL COBRE EN SU ENTORNO NATURAL

El cobre es el tercer metal más abundante en el cuerpo humano, después del hierro y del zinc. Este elemento se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, como metal, como sulfuros, arseniuros, cloruros, carbonatos, etc. Se extrae generalmente de sus minerales por procesos de lixiviación y se lo purifica por electrólisis¹.

El descubrimiento del cobre data de los tiempos prehistóricos. Su denominación proviene del latín *cuprum*, palabra que deriva de Cyprium, isla de Chipre, donde se encontraban las principales fuentes de cobre de la antigüedad².

¹ Cotton, F. A. y Wilkinson, G., *Química Inorgánica Avanzada*, Limusa Noriega Editores, Mexico, 1996.

² Chang, R., *Química*, Mc Graw Hill, México, 1999.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS GENERALES

El cobre se puede presentar en diferentes estados de oxidación, siendo los más comunes I y II, aunque también se conocen las especies Cu(III) y Cu(IV). Si bien en Química Bioinorgánica resultan de interés, los dos primeros, en este caso se estudiaron complejos de cobre divalente.

El Cu(II) es el estado más importante de este elemento, cuya configuración d^9 propicia que los compuestos de este ion experimenten distorsión de Jahn-Teller. Cuando está hexacoordinado, el octaedro presenta una deformación típica, que consiste en una elongación a lo largo de uno de los ejes C_4 , generándose así cuatro enlaces Cu-L más cortos y dos, ubicados a 180° uno de otro, más largos. En muchos casos, esta elongación conduce a una geometría cuadrada plana.

Usualmente, todos los complejos de cobre tienen color azul o verde, debido a la presencia de una banda de absorción en la región comprendida entre 600-900 nm en el espectro visible. Las excepciones se producen por fuertes bandas UV, bandas de transferencia de carga, responsables del color rojo café de algunos de sus compuestos.

Los momentos magnéticos de los complejos simples de cobre toman valores comprendidos entre 1,75-2,20 MB¹.

FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL COBRE

El cobre es un elemento traza esencial que facilita la actividad de numerosas enzimas. Participa en el desarrollo y mantenimiento de los sistemas cardiovascular y esquelético, así como en la estructura y funcionamiento del sistema nervioso, incluyendo al cerebro.

La más alta concentración de cobre se halla en el cerebro y en el hígado. También aparece en todos los tejidos en cantidades variables y cerca del 50 % del total se encuentra en huesos y músculos³.

Este ion metálico está involucrado en la respiración y en la síntesis de la hemoglobina. Es esencial en la producción de colágeno y del neurotransmisor noradrenalina. Es un importante antioxidante de la sangre y previene el deterioro celular por efecto de las grasas insaturadas.

³ <http://www.bodywise.com>

El cobre participa en numerosos sistemas enzimáticos, que destruyen o forman tejidos. Interviene en la producción del pigmento de la piel melanina convirtiendo al aminoácido tirosina. Es esencial para la síntesis de fosfolípidos, los cuales son un componente de la cubierta de mielina que rodea a los nervios.

El cobre también está asociado a sistemas y procesos que involucran la utilización del oxígeno por parte de sistemas biológicos, apareciendo en el transportador de oxígeno hemocianina, en diversas oxidasas y oxigenasas y en la superóxido-dismutasa y, por otra parte, está presente en sistemas transportadores de electrones⁴.

FARMACOLOGÍA DEL COBRE

La absorción de este metal tiene lugar en el estómago y en el intestino superior, donde se absorbe el 30 % de lo ingerido. Puesto que el cobre es requerido por numerosos sistemas enzimáticos y procesos corporales, una deficiencia del mismo puede causar variados desordenes. Los síntomas de dicha deficiencia incluyen debilidad general, problemas de respiración, llagas en la piel, disminución de la función inmune, elevado colesterol LDL y reducido colesterol HDL.

La deficiencia de cobre está asociada con una constitución pobre del colágeno, lo cual se manifiesta en ruptura de vasos sanguíneos, osteoporosis y anormalidades en huesos y articulaciones. También se genera anemia por deficiencia de hierro, ya que el cobre es requerido para su correcta absorción y utilización^{3,4}.

Existe un desorden congénito asociado con deficiencias de cobre. Se trata de la enfermedad de Menkes, que conduce a una progresiva degeneración cerebral, generalmente acompañada por lesiones óseas, hipotermias severas y anomalías en las fibras elásticas y paredes arteriales⁴. Los niños afectados por este mal generalmente mueren antes de los tres años. El defecto bioquímico básico es una mala absorción intestinal de cobre.⁵ Para tratar este mal se utilizó, en un principio, la aplicación intravenosa de sales de Cu(II) o la intramuscular del complejo de Cu(II) con EDTA. Posteriormente se encontró un sistema más eficiente: el complejo bis(histidinato) cobre (II). Este complejo sería también una de las especies de bajo peso molecular involucradas en el transporte de cobre^{4,5}.

⁴ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

⁵ Sarkar, B., *Chem. Rev.*, **99**, 2535, (1999)

Por otro lado, la acumulación excesiva de este metal en el hígado, produce la enfermedad de Wilson, desorden caracterizado por una paulatina destrucción de ese órgano y de los tejidos nerviosos. Uno de los primeros indicios externos es la precipitación de finos gránulos de cobre, de color amarillo verdoso, en la córnea (anillos de Kayser y Fleischer). Los pacientes con esta enfermedad presentan síntomas muy diversos, pero normalmente se producen fatiga, dolores abdominales y desórdenes neurológicos⁴. La excreción biliar defectuosa de cobre puede ser la causa más importante de la acumulación de este metal en la enfermedad de Wilson⁵. Originalmente, los enfermos se trataban con BAL (2,3-dimercaptopropanol), el que complejaba al Cu, eliminándolo por orina. Este quelante fue rápidamente reemplazado por la penicilamina, de más fácil administración, debido a que el BAL debía ser aplicado en forma intramuscular, mientras que la penicilamina se suministra oralmente.

COMPUESTOS DE COBRE CON AMINOÁCIDOS

Los complejos de cobre con aminoácidos presentan aún en la actualidad un continuo interés, debido a que constituyen modelos simples para el estudio de las interacciones metal-proteína y muchos de ellos han mostrado una variada y, a veces importante, actividad farmacológica. También, en muchos casos exhiben un comportamiento magnético de baja dimensión, como lo revelan las medidas de susceptibilidad magnética, EPR y medidas de calor específico.

(L-ASPARTATO)DIACUACOBRE(II)

Los aspartatos, como se mencionó anteriormente, son utilizados para suplementar diferentes metales esenciales, por proporcionar una absorción más eficiente que las sales inorgánicas comunes. El aspartato de cobre se utiliza en la formulación de suplementos nutricionales comerciales, antioxidantes, antiartríticos, etc.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Para preparar este complejo se utilizaron dos técnicas diferentes. Por un lado, se mezclaron soluciones acuosas de acetato de cobre (II) y ácido L-aspartico en cantidades equimolares, digiriendo el precipitado a 50 °C durante una hora⁶. Por otro, se trabajó suspendiendo 1,33 g (0,01 moles) de ácido L-aspartico en 50 mL de agua destilada, a la cual se le agregó 0,4 g de NaOH para lograr la disolución del aminoácido. El pH se ajustó a 7 con HCl. Se agregaron 50 mL más de agua para facilitar el filtrado. A la solución resultante se le agregaron 25 mL de una solución 2M de CuSO₄, gota a gota con agitación. Se dejó cristalizar en heladera. Los precipitados obtenidos de las dos maneras, se filtraron y se recrystalizaron en agua caliente. La composición del complejo se confirmó por análisis elemental.

⁶ Antolini, L., Marcotrigiano, G., Menabue, L., Pellacani, G.C. y Saladini, M., *Inorg. Chem.* **21**, 2263, (1982).

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

El complejo $\text{Cu}(\text{asp}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cristaliza en el grupo espacial monoclinico $C2$, con $Z = 4$. En la Figura 1 se muestra un esquema de la esfera de coordinación del ion metálico.

El ion $\text{Cu}(\text{II})$ se encuentra en coordinación 5, en un arreglo de pirámide tetragonal distorsionada. Los enlaces ecuatoriales más cortos se observan en la base de la pirámide, con un oxígeno de una molécula de agua, el átomo de nitrógeno y un oxígeno del α -carboxilato de un ion aspartato y un oxígeno del β -carboxilato de otro ion aspartato. La posición apical es ocupada por la segunda molécula de agua⁷.

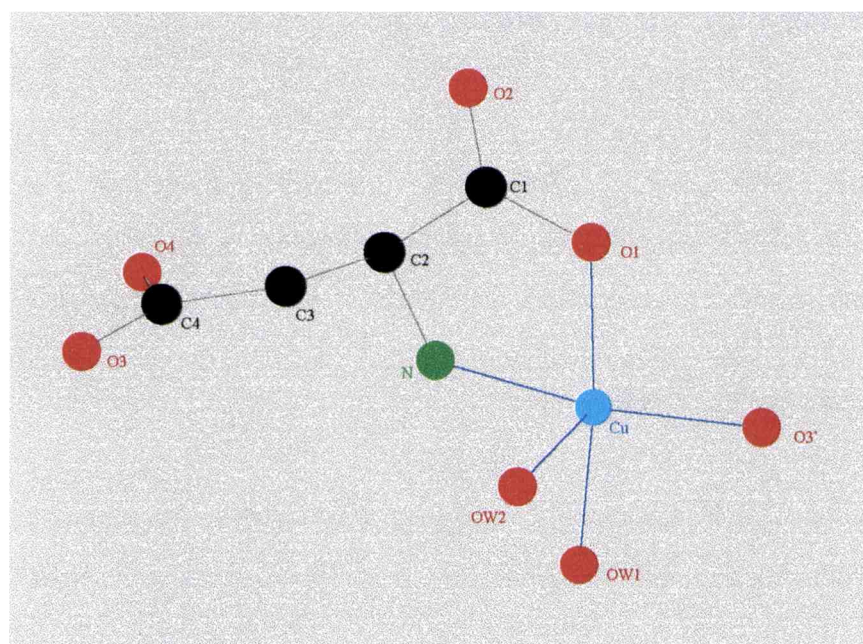


Figura 1: Esquema de la esfera de coordinación del $\text{Cu}(\text{II})$ en el aspartato de cobre.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

El análisis del espectro infrarrojo del ácido L-aspartico se realizó en el capítulo 1, al presentar los resultados obtenidos con el clorohidrógenoaspartato de magnesio. La Figura 2 corresponde a los espectros infrarrojo y Raman del aspartato de cobre. En la Tabla 1 se

⁷ Calvo, R., Steren, C.A., Piro, O.E., Rojo, T., Zuñiga, F.J. y Castellano, E.E., *Inorg. Chem.*, **32**, 6016, (1993).

presenta la posición de las bandas de los espectros infrarrojo y Raman del complejo, así como su correspondiente asignación.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL ASPARTATO DE COBRE

Los espectros de este compuesto resultan muy complejos y presentan un gran número de bandas en todo el rango espectral. No obstante, las bandas características y más importantes pueden identificarse claramente y se puede realizar una asignación aproximada de las restantes, sobre la base de algunos trabajos publicados^{8,9,10} y con la ayuda de datos bibliográficos generales^{11,12,13}.

Las vibraciones de estiramiento de los O-H están claramente separadas de las correspondientes al grupo N-H, coincidiendo con la presencia de enlaces por puente de hidrógeno fuertes y medios, que involucran a las moléculas de agua y al grupo amino⁷.

Las componentes $\nu_{as}(NH)$ y $\nu_s(NH)$ de las vibraciones de estiramiento del N-H pueden identificarse, en el espectro infrarrojo, a 3324 y 3268 cm^{-1} , respectivamente¹⁴. Interesantemente, solo una banda muy débil se encuentra en esta región, en el espectro Raman (3247 cm^{-1}).

Las vibraciones de estiramiento CH y CH₂ se manifiestan como líneas muy intensas en el espectro Raman a 2989, 2966 y 2939 cm^{-1} y están prácticamente ausentes en el espectro IR.

La banda correspondiente al estiramiento asimétrico del carboxilato, $\nu_{as}(COO^-)$, se encuentra desdoblada (1629, 1592 cm^{-1} en IR y 1630, 1581 cm^{-1} en Raman), de acuerdo con la existencia de dos grupos estructuralmente no equivalentes. El modo de deformación de las moléculas de agua, el cual se espera que aparezca en esta misma región¹⁵, se encuentra seguramente superpuesto con estas bandas de estiramiento de gran intensidad. Asimismo, el

⁸ López Navarrete, J.T.; Hernández, V. y Ramírez, F.J.; *Biopolymers*, **34** 1065, (1994).

⁹ Cuevas, A., Viera, I., Torre, M.H., Kremer, E., Etcheverry, S.B. y Baran, E.J., *Acta Farm. Bonaerense*, **17**, 213, (1998)

¹⁰ Cuevas, A., Viera, I., Torre, M.H., Kremer, E., Etcheverry, S.B. y Baran, E.J., *Afinidad*, **56**, 263, (1990)

¹¹ Lin-Vien, D.; Colthup, N.B.; Fateley, W.G. y Grasselli, J.D.; *The Handbook of Infrared and Raman Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, Boston, 1991.

¹² Parker, F.S. *Applications of Infrared Spectroscopy in Biochemistry, Biology and Medicine*, Adam Hilger, London, 1971.

¹³ Bellamy, L.J. *Ultrarot-Spektrum und Chemische Konstitution*, Steinkopf Vlg., Darmstadt, 1955.

¹⁴ Percy, G.C., *Spectrochim. Acta*, **32 A**, 1287, (1976)

¹⁵ Siebert, H. *Anwendungen der Schwingungsspektroskopie in der Anorganischen Chemie*, Springer, Berlin, 1966.

estiramiento simétrico del carboxilato, $\nu_s(\text{COO}^-)$, presenta dos bandas en el espectro Raman, a 1416 y 1395 cm^{-1} , pero sólo una en el infrarrojo, a 1410 cm^{-1} .

La banda asignada al “rocking” del agua es de gran intensidad en el espectro Raman (867 cm^{-1}) y presenta una intensidad media en el infrarrojo (864 cm^{-1})

La posición de las vibraciones metal-ligando se obtuvieron por comparación de los espectros (IR y Raman) con los del ligando libre⁸ y con otros complejos relacionados^{9,10,16}. Se asignaron tres bandas a la vibración Cu-O, lo que concuerda con la existencia de más de un enlace entre el centro metálico y átomos de oxígeno. De estas señales, la de más baja energía (320 cm^{-1}), podría asignarse al enlace Cu-O que involucra la molécula de agua apical.

Finalmente, se analizó el desplazamiento de las bandas características del carboxilato, antes y después de enlazarse con el centro metálico. Después de la coordinación, se espera una disminución en la energía de una de las bandas correspondientes a los estiramientos del grupo carboxilato, a causa a la generación del enlace Cu-O y un aumento de la otra, debido a que el doble enlace C-O es parcialmente reconstruido. Analizando la posición de estas bandas (Tabla 1), se puede decir que el estiramiento asimétrico se desplaza de 1608 a 1629 cm^{-1} al pasar del ligando libre al complejo. Asimismo, el estiramiento simétrico se corre de 1418 a 1410 cm^{-1} . Este desplazamiento ocurre de la manera esperada. Por otro lado, si se observan las bandas de los estiramientos de los enlaces C-O y C=O en el ácido y se compara con el complejo, se puede decir que la señal de $\nu(\text{C=O})$, a 1691 cm^{-1} , se transforma en la banda de $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ en 1592 cm^{-1} al formarse el complejo. Esta disminución concuerda con el hecho de que el orden del enlace involucrado pasa de 2 a aproximadamente 1,5. La banda de $\nu(\text{C-O})$, a 1400 cm^{-1} , pasaría a formar parte de la señal de $\nu_s(\text{COO}^-)$, la cual fue identificada como una sola banda a 1410 cm^{-1} , pero que bien podría tratarse de dos bandas superpuestas. En este caso la energía de la señal aumenta, pues ahora el cambio en el orden de enlace es de 1 a 1,5.

¹⁶ Herlinger, A. W., Wenhold, S.J. y Long, Th.V., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6474, (1970).

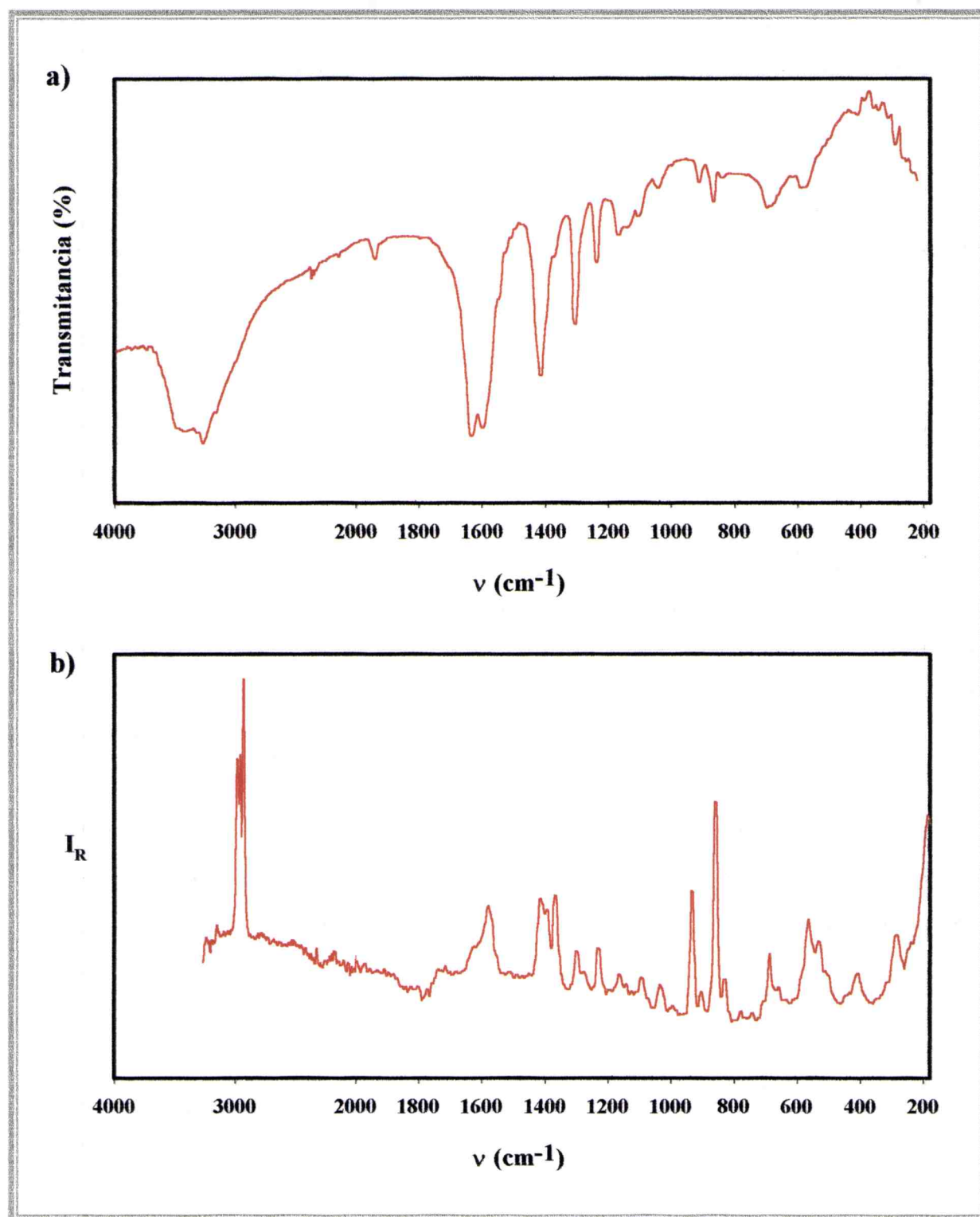


Figura 2: Espectros vibracionales del Cu(asp).2H₂O en la región de 4000 a 180 cm⁻¹
a) infrarrojo y b) Raman

Ácido L-aspartico IR	Cu(asp).2H ₂ O		Asignación
	IR	Raman	
3011 mf,a	3489 mf, a		v(OH)
	3324 h 3268 f	3247 d	v(NH)
2930mf		2989 f 2966 f 2939 mf	v(CH)
2870 m 2658 m 2509 m 2078 m			
1691 mf			v(C=O)
1646 m			$\delta_{as}(\text{NH}_3^+)$
1608 m	1629 mf 1592 mf	1630 m 1518 f	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$
1514 mf			$\delta_s(\text{NH}_3^+)$
1418 f	1410 mf	1416 f 1395 m	$\nu_s(\text{COO}^-)$
1400 h			$\nu(\text{C-OH}) + \delta(\text{OH})$
	1368 d	1369 f	$\nu(\text{C-CO}_2)$
1357 m 1335 h			$\delta(\text{CH})$
1303 m	1300 mf	1302 m 1279 d	w(CH ₂)
1255 h			$\nu(\text{C-OH}) + \delta(\text{OH})$
1248 mf	1231 m	1234 m	$\tau(\text{CH}_2) + \nu(\text{C-C})$
1150 f 1118 m	1164 m 1136 m	1167 d	$\rho(\text{NH}_3^+)$
1078 m 1042 f	1098 d	1098 d	$\nu(\text{C-N})$
988 f	1034 d	1040 d 940 f	$\nu(\text{C-C})$
935 md			$\gamma(\text{OH})$
	909 m	910 d	scis (CO ₂)
897 m			$\nu(\text{C-C})$
874 m			$\rho(\text{CH}_2)$
	864 m	867 mf	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
776 m			$\gamma(\text{OCO}^-)$
750 m			$\delta(\text{CO}_2^-)$
	688 m a	695 m	$\rho(\text{CH}_2) + \rho(\text{CO}_2)$
654 f			$\delta(\text{COOH})$
597 f			$\delta(\text{CO}_2^-)$
	570 m, a	573 f 537 m	
550 f			$\delta(\text{COOH})$
505 d			$\tau(\text{NH}_3^+)$
463 h			
450 m			$\delta(\text{cadena carbonada})$
	415 d	416 d	$\nu(\text{Cu-N})$
	366 d 350 d	360 md	$\nu(\text{Cu-O})$
356 mf			$\delta(\text{cadena carbonada})$
	320 d	320 d	$\nu(\text{Cu-O})$
	297 m	293 f	

Tabla 1: Espectro infrarrojo del ácido L-aspartico y del aspartato de cobre: posición y asignación de las bandas.

(L-GLUTAMATO)DIACUACOBRE(II)

El glutamato de cobre, al igual que el aspartato, se utiliza principalmente en la formulación de suplementos nutricionales comerciales.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Este complejo se obtuvo mezclando cantidades equimoleculares de soluciones acuosas de ácido L-glutámico y nitrato cúprico¹⁷. La mezcla resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente, permitiendo la evaporación lenta del solvente. Al cabo de unos días se formaron cristales azules de forma prismática, cuyo análisis elemental concuerda con la fórmula $\text{Cu}(\text{Glu}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ donde Glu es glutamato.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

El (L-glutamato)diacuacobre(II) cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $P2_12_12_1$ con $Z = 4$. En la Figura 3 se muestra un esquema de la esfera de coordinación del cobre.

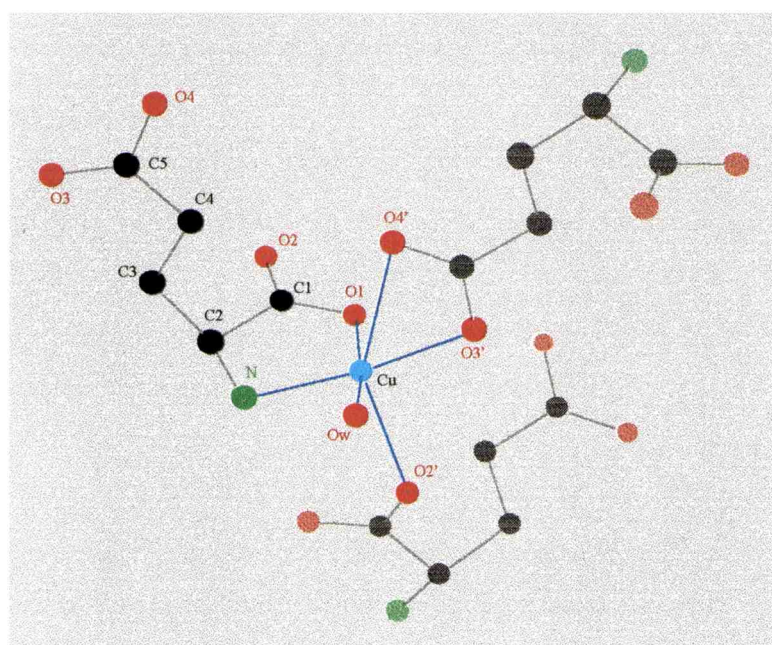


Figura 3: Esquema de la esfera de coordinación del Cu(II) en el glutamato de cobre.

¹⁷ Gramaccioli, C.M. y Marsh, R.E., *Acta Cryst.* **21**, 594, (1966).

La coordinación alrededor del ion cobre es aproximadamente cuadrada plana, involucrando el átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno del α -carboxilato de un glutamato, el átomo de oxígeno del β -carboxilato de otro glutamato y el átomo de oxígeno de una de las moléculas de agua. Las distancias Cu-N y Cu-O van desde 1,97 a 2,00 Å. Otros dos átomos de oxígeno de glutamato, a 2,30 y 2,59 Å, completan un octaedro severamente distorsionado¹⁷.

Solamente cinco de los seis protones disponibles para tal fin, forman enlace por puente de hidrógeno. Las distancias de estos enlaces sugieren interacciones moderadamente fuertes.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

El espectro infrarrojo del ácido L-glutámico ya se discutió en el capítulo 1, al detallar los resultados obtenidos con el glutamato de magnesio. La Figura 4 muestra los espectros infrarrojo y Raman del glutamato de cobre. La posición de las bandas de los espectros infrarrojo y Raman del complejo, así como su correspondiente asignación, se presentan en la Tabla 2.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL GLUTAMATO DE COBRE

Al igual que en el caso de otros complejos con aminoácidos, los espectros del glutamato de cobre presentan un gran número de bandas en todo el rango espectral. La asignación se realizó teniendo en cuenta bibliografía general^{11,12,13} y trabajos publicados sobre compuestos afines^{9,10,18}.

Las vibraciones de estiramiento del grupo OH no pueden distinguirse claramente de las del grupo NH. No obstante, se pueden diferenciar las dos componentes de esta última vibración, $\nu_{as}(\text{NH})$ en 3317 cm^{-1} y $\nu_s(\text{NH})$ en 3218 cm^{-1} ¹⁴. En el espectro Raman, solo se observan líneas muy débiles en esta región.

Un gran número de bandas correspondientes a las vibraciones de los grupos CH y CH₂ se pueden ver en el espectro Raman, a 3016 , 2976 , 2932 y 2913 cm^{-1} , las cuales están prácticamente ausentes en el espectro infrarrojo.

¹⁸ López Navarrete, J.T., Hernández, V. y Ramírez, F.J., *J. Raman Spectrosc.*, **25**, 861, (1994).

De la misma manera que en el aspartato de cobre, la banda del estiramiento asimétrico del grupo carboxilato, $\nu_{as}(\text{COO}^-)$, está claramente desdoblada ($1626, 1573 \text{ cm}^{-1}$ en IR y $1596, 1580 \text{ cm}^{-1}$ en Raman), de acuerdo con la existencia de dos grupos estructuralmente no equivalentes. En esta región se esperaría ver el modo de deformación del agua, el cual seguramente se encuentra superpuesto con estas fuertes bandas de estiramiento. Para el modo de estiramiento simétrico del carboxilato, $\nu_s(\text{COO}^-)$, también se observan dos bandas, a 1407 y 1392 cm^{-1} en infrarrojo y a 1408 y 1390 cm^{-1} en Raman.

En este complejo se pueden identificar dos bandas correspondientes al “rocking del agua, a 875 y 830 cm^{-1} en el espectro infrarrojo. Interesantemente, solo una de ellas, la localizada a mayor número de onda, presenta una intensidad alta en el espectro Raman.

Para realizar la asignación de las bandas correspondientes a los estiramientos metal-ligando, se comparó con los espectros del ligando libre¹⁸ y con sistemas ya estudiados^{9,10}. Se encontró que la banda en 485 cm^{-1} en IR (486 cm^{-1} en Raman) corresponde al estiramiento Cu-N y las localizadas en 353 y 335 cm^{-1} en IR (350 y 341 cm^{-1} en Raman) corresponden al estiramiento Cu-O.

Debido a que el enlace entre el metal y el ion glutamato se realiza principalmente a través de los grupos carboxilatos, se puede analizar el desplazamiento de las bandas correspondientes a estos grupos antes y después de la coordinación. En el caso de los estiramientos de los grupos C=O y C-O en el ácido, las bandas se desplazan de la siguiente manera: la señal de $\nu(\text{C=O})$, a 1662 cm^{-1} , se transforma en $\nu_{as}(\text{COO}^-)$, a 1626 cm^{-1} , coincidiendo esta disminución de energía, con la modificación del orden del enlace involucrado de 2 a $\sim 1,5$; la señal de $\nu(\text{C-O})$, a 1377 cm^{-1} , se transforma en $\nu_s(\text{COO}^-)$, a 1392 cm^{-1} , en este caso el aumento de energía se debe al cambio del orden de enlace de 1 a 1,5. Por otro lado, las bandas de los estiramientos asimétrico y simétrico del carboxilato, se desplazan de 1516 y 1419 cm^{-1} a 1573 y 1407 cm^{-1} respectivamente, al pasar del ligando al complejo. La variación en la energía de ambas bandas ocurre a causa de la formación de enlaces Cu-O con los grupos COO^- y a la reconstrucción parcial del doble enlace C=O.

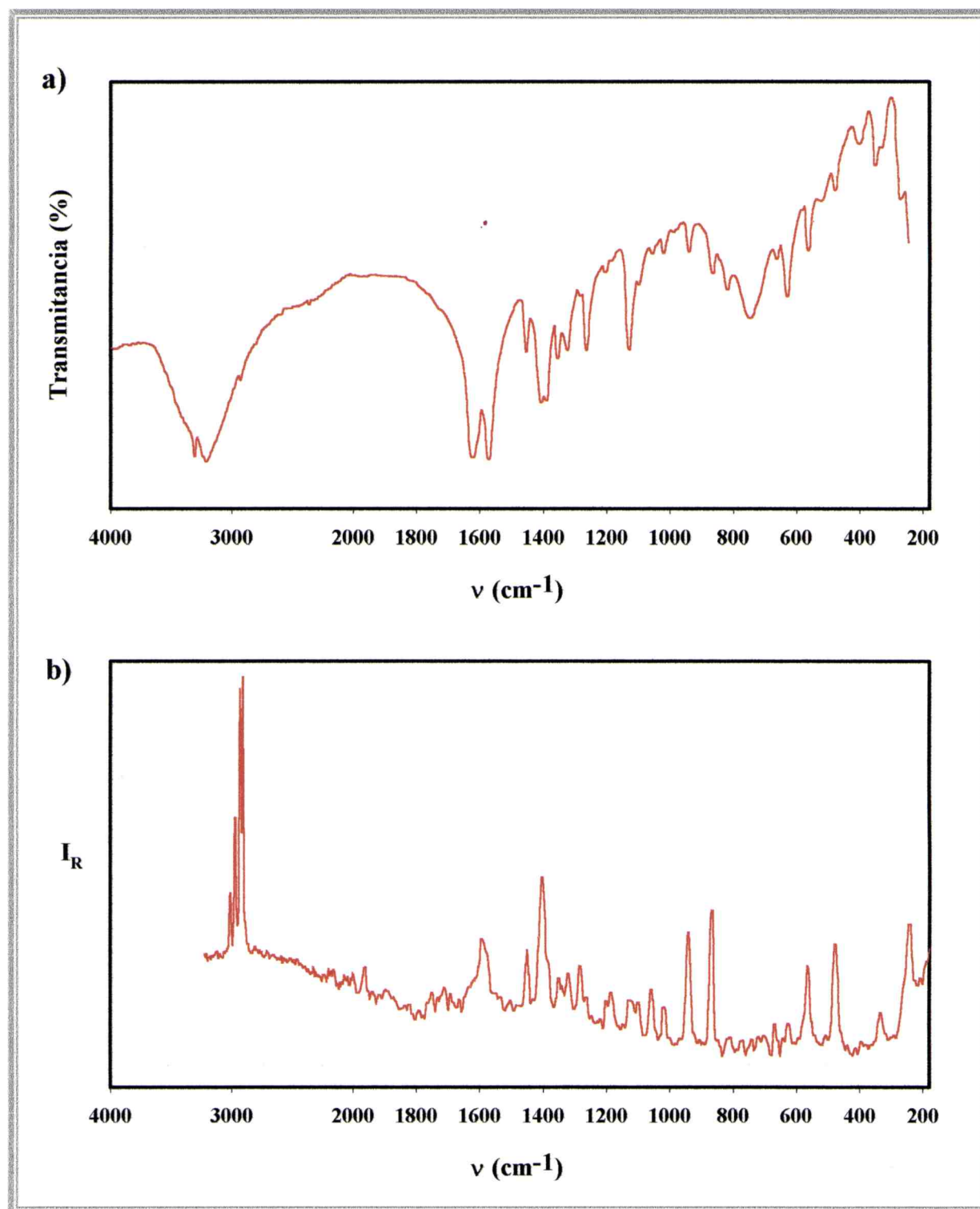


Figura 4: Espectros vibracionales del Cu(glu).2H₂O en la región de 4000 a 180 cm⁻¹
a) infrarrojo y b) Raman

Ácido L-glutámico	Glutamato de Cobre		Asignación
	IR	Raman	
	3317 f 3218 f, a	3312 d 3245 d	$\nu(\text{NH}) + \nu(\text{OH})$
3140 h			$\nu(\text{NH}_3^+)$
3058 mf, a			$\nu(\text{OH})$
3015 d 2974 f	2965 md 2931 md	3016 m 2976 mf 2932 mf 2913 mf	$\nu(\text{CH}_2) + \nu(\text{CH})$
2739 m 2654 m 2079 m			
1662 h			$\nu(\text{C=O})$
1644 f 1616 d			$\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$
	1626 mf 1573 mf	1596 f 1580 h	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1436 m	1454 m	1454 f	$\delta(\text{CH}_2)$
1419 f 1408 h	1407 f 1392 f	1408 mf 1390 h	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1377 m			$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{OH})$
	1354 m 1327 m	1356 d 1325 m	$\nu(\text{C-CO}_2)$
1352 f 1311 d			$\delta(\text{CH})$
1258 f	1266 f	1288 m 1260 d	$\omega(\text{CH}_2)$
1233 m			$\nu(\text{CO}) + \delta(\text{OH})$
1213 m	1206 d 1190 md		$\tau(\text{CH}_2)$
1151 m 1126 f		1191 d	$\rho(\text{NH}_3^+)$
	1134 f 1105 d	1135 d 1106 d	wagg-(NH_2)
1076 m	1062 d	1065 m	$\tau(\text{CH}_2)$
1055 m 967 d	1025 d	1026 f	$\nu(\text{CC}) + \nu(\text{CN})$
	951 m	950 f	
970 m			$\rho(\text{CH}_2) + \nu(\text{CN})$
911 m			$\nu(\text{CC})$
	875 m	876 mf	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
864 f 806 f			$\rho(\text{CH}_2)$
	830 m	830 m	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
760 m			$\gamma(\text{OCO})$
	761 f, a	760 md	$\rho(\text{NH}_2) + \rho(\text{CO}_2)$
710 f 671 m			$\delta(\text{COOH})$
	635 f 568 m 526 d	633 d 573 f 520 d	
539 f			$\delta(\text{CCN})$
506 m			
	485 m	486 f	$\nu(\text{Cu-N})$
458 d			
415 h 400 f 375 f	410 m	412 d	$\delta(\text{CCC})$
	353 f 335 d	350 d 341 m	$\nu(\text{Cu-O})$
343 d			
	247 f	251 f	

Tabla 2: Espectros vibracionales del ácido L-glutámico y del glutamato de cobre: posición y asignación de las bandas.

COBRE – L-TRIPTOFANO

Las aplicaciones del compuesto que forma el cobre con el aminoácido L-triptofano (Figura 5) son muy conocidas. Este complejo presenta una interesante actividad antiulcerosa, anticonvulsiva y antiinflamatoria^{19,20,21,22}.

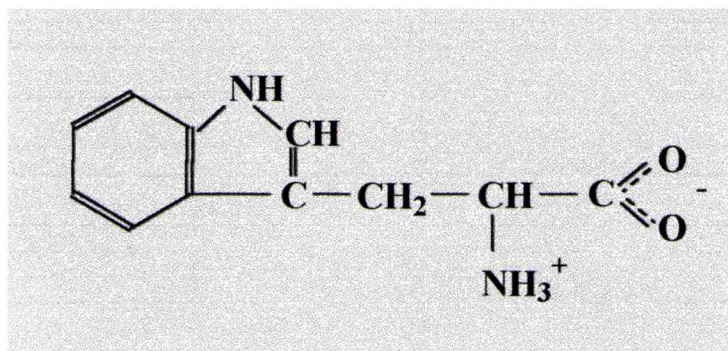


Figura 5: Esquema del L-triptofano.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

El $\text{Cu}(\text{trp})_2$ se preparó mezclando soluciones de cloruro de cobre (II) y L-triptofano en relación estequiométrica. Para ello, se disolvieron 1,82 g de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 40 mL de agua destilada caliente. A esta preparación se le agregó, gota a gota, otra solución, preparada con 4,34 g de L-triptofano en 50 mL de agua destilada caliente. La mezcla se agitó continuamente durante este procedimiento y durante media hora más, en baño de agua. El polvo azul obtenido se filtró con embudo de placa de vidrio fritada y se lavó con agua caliente varias veces, hasta asegurar la completa eliminación de cloruros. Finalmente, el complejo se recrystalizó a partir de una solución de agua/dimetilsulfóxido y se secó en vacío sobre cloruro de calcio como desecante²³.

¹⁹ Sorenson, J.R.J., *J. Med. Chem.*, **19**, 135, (1976)

²⁰ Sorenson, J.R.J. *Metal Ions in Biological Systems* (H. Siegel, Ed), Vol. 14, pp. 77-124; Marcel Dekker, New York, 1982.

²¹ Kishore, V., Rolniak, T.M., Ramakrishna, K. y Sorenson, J.R.J., *Inflammatory Diseases and Copper*, (J.R.J. Sorenson, Ed), Humana Press, Clifton, 1982.

²² Baran, E.J., *Acta Farm. Bonaerense*, **4**, 125, (1985).

²³ Gili, P. y De La Fuente, K., *Inorg. Chim. Acta*, **78**, L5, (1983).

El complejo es insoluble en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos usuales (metanol, etanol, acetona y cloroformo) y solo es poco soluble en dimetilsulfóxido (DMSO).

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

Lamentablemente, no se pudo obtener monocristales adecuados para el análisis de la estructura por rayos X. De acuerdo al análisis elemental (Tabla 3), la fórmula del complejo sería: $\text{Cu}(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2)_2$. Esta estequiometría también está confirmada, independientemente, por los resultados de un detallado estudio previo de su comportamiento térmico²³.

Elemento	Cu	C	H	N
% experimental	13,60	56,10	4,85	11,85
% calculado	13,52	56,22	4,72	11,82

Tabla 3: Resultados del análisis elemental del $\text{Cu}(\text{trp})_2$.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se registró el espectro electrónico del complejo, el cual se muestra en la Figura 6. Asimismo se midió el espectro infrarrojo del ligando libre y los espectros infrarrojo y Raman del complejo y se presentan en la Figura 7 y 8 respectivamente. Las posiciones de las bandas y las asignaciones correspondientes se detallan en la Tabla 4.

ESPECTRO ELECTRÓNICO

Con el fin de determinar las características de la esfera de coordinación del $\text{Cu}(\text{II})$, se midió el espectro electrónico de absorción del complejo, en solución de DMSO. Este espectro presenta una banda relativamente ancha en la región del visible, centrada en 612 nm, con un coeficiente de extinción molar $\epsilon = 70 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Usualmente, cuando se trata de un entorno octaédrico o pseudo-octaédrico, esta banda está formada por un gran número de componentes,

los cuales, en este caso, no se resuelven²⁴. Estas bandas, se originan por transiciones electrónicas desde los niveles d_{xy} , d_z^2 y d_{xz} , d_{yz} al nivel $d_{x^2-y^2}$ a medio llenar. Los ordenes relativos de estas transiciones dependen de la extensión de la interacción metal-ligando en la dirección axial y de la geometría completa alrededor del centro metálico. Los valores de ϵ indican un complejo centro-simétrico, sugiriendo la presencia de un arreglo trans de los ligandos²⁴.

Es interesante remarcar que el máximo de absorción medido, concuerda razonablemente con el valor de 622 nm, proveniente de un modelo teórico desarrollado recientemente por Prenesti y colaboradores²⁵.

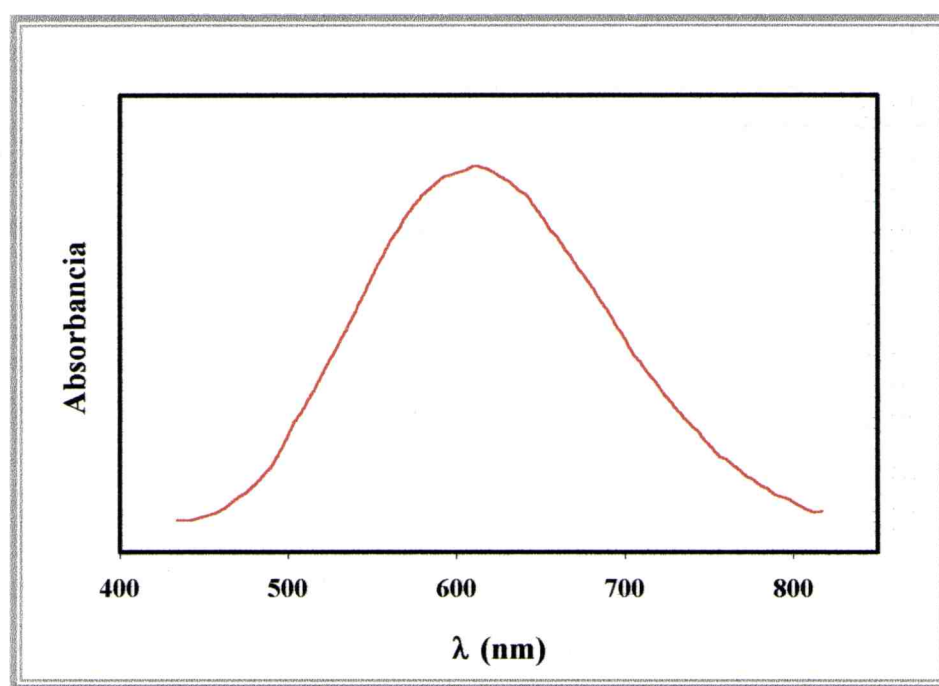


Figura 6: Espectro electrónico del $\text{Cu}(\text{trp})_2$.

ESPECTRO INFRARROJO DEL L-TRIPTOFANO

La asignación aproximada de las bandas más importantes y características de este aminoácido y del complejo que forma con el cobre, se realizó teniendo en cuenta datos

²⁴ Lever, A.B.P., *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2nd Edition, Elsevier, Amsterdam, 1984.

²⁵ Prenesti, E., Daniele, P.G., Prencipe, M. y Ostacoli, G., *Polyhedron*, **18**, 3233, (1999).

bibliográficos generales^{11,12,26,27} y estudios publicados sobre compuestos de cobre similares^{9,10}.

La presencia de las bandas características del grupo NH_3^+ , $\nu(\text{NH}_3^+)$ y $\delta(\text{NH}_3^+)$, y la posición de las vibraciones de estiramiento del carboxilato, confirman la existencia de la forma zwitteriónica en el ligando libre.

En la zona alta del espectro se pueden observar las bandas de estiramiento de los enlaces N-H y C-H, a 3403 y 3027 cm^{-1} respectivamente. Esta última señal corresponde, además, al estiramiento simétrico del NH_3^+ , cuya otra componente, el estiramiento asimétrico, se observa a 3094 cm^{-1} . A este grupo, se le pueden asignar varios modos de deformación, los que se manifiestan en 1668 , 1439 y 1152 cm^{-1} .

Las bandas de estiramiento de los carboxilatos se sitúan en la región esperada, $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ en 1589 cm^{-1} y $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ en 1412 cm^{-1} , la deformación, $\delta(\text{COO}^-)$, se encuentra en 743 cm^{-1} .

Alrededor de los 1000 cm^{-1} se observan una serie de bandas, las cuales son asignables a modos del anillo bencénico, presente en este aminoácido (Figura 5).

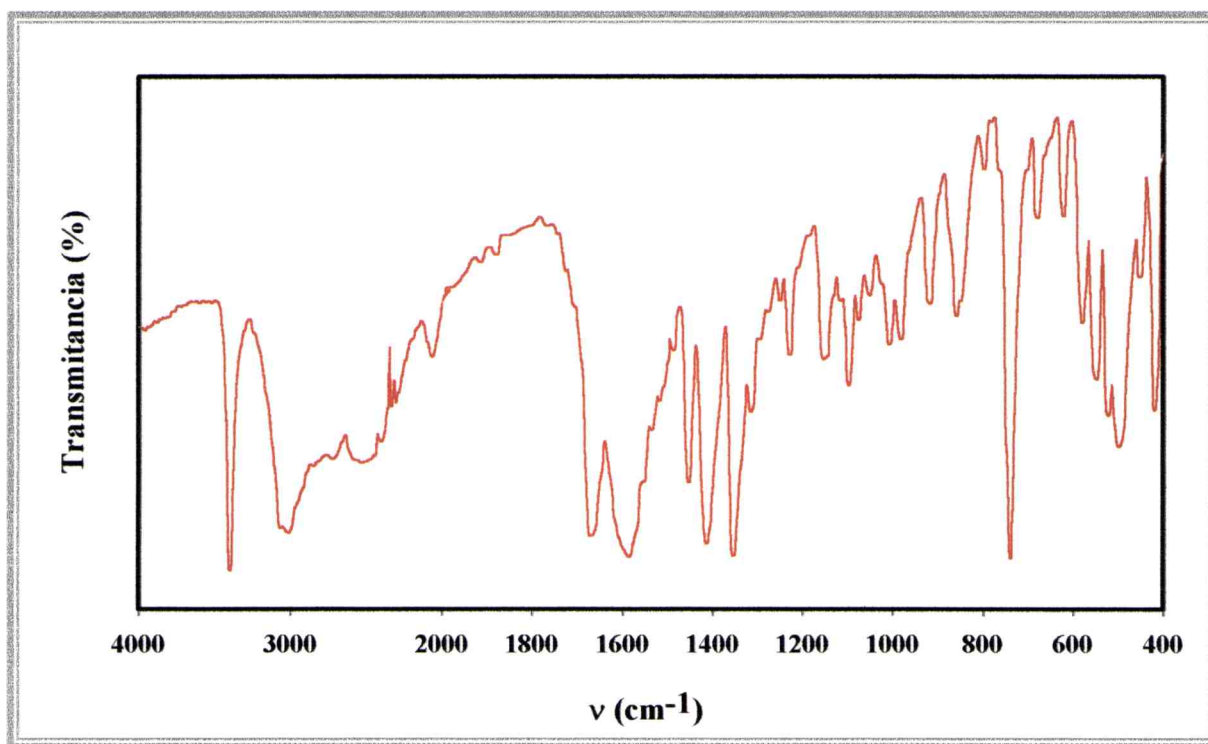


Figura 7 Espectro infrarrojo del triptofano en la región de 4000 a 400 cm^{-1} .

²⁶ Nakamoto, K., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th Edit, Part B; Wiley; New York, 1997.

²⁷ Smith, B. *Infrared Spectral Interpretation*; CRC-Press; Boca Raton, 1999.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL $\text{Cu}(\text{trp})_2$

Después de la formación del complejo, desaparecen las bandas del grupo NH_3^+ y aparecen las del NH_2 . Se pueden observar las dos vibraciones de estiramiento, $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ en 3336 cm^{-1} en IR y $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ en 3272 cm^{-1} en IR y Raman, junto con algunas deformaciones típicas de este grupo, $\delta(\text{NH}_2)$ en 1626 cm^{-1} en IR y en 1615 cm^{-1} en Raman y $\rho(\text{NH}_2)$ en 1151 cm^{-1} en IR y 1157 cm^{-1} en Raman. La posición de estas bandas indica, claramente, su participación en el enlace con el cobre. Asimismo, el estiramiento del enlace C-N alifático resulta más afectado que el correspondiente al grupo indol.

El desplazamiento energético observado para las vibraciones del grupo carboxilato, confirma su participación en la coordinación con el centro metálico. No obstante, este grupo presenta un comportamiento interesante, el cual ha sido observado en estudios previos^{9,10}. Cuando el triptofano compleja al cobre, se espera que una de las bandas de estiramiento del carboxilato disminuya su energía, debido a la generación del enlace Cu-O y que la otra banda de estiramiento aumente su energía debido a que el doble enlace C=O es parcialmente reconstruido. De acuerdo con la asignación propuesta, la señal correspondiente a $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ en el ligando libre (1412 cm^{-1}), experimenta un pequeño corrimiento hacia menores números de onda (1382 cm^{-1}), como consecuencia de la participación del grupo C-O en el enlace. Sin embargo, al formarse el complejo, la otra banda no aumenta su energía según lo esperado. Por el contrario, se desplaza también hacia menores número de onda (de 1589 a 1578 cm^{-1}), sugiriendo la participación de la unidad C=O en un segundo enlace con el centro metálico.

La asignación de las vibraciones metal-ligando resulta dificultosa, debido a que el ligando libre presenta un importante número de bandas en la región de bajas frecuencias. No obstante, es posible establecer la presencia de dos nuevas señales, relativamente débiles, las cuales pueden ser asignadas a estas vibraciones. De acuerdo con la literatura, la banda en 472 cm^{-1} en IR y 470 cm^{-1} en Raman correspondería a $\nu(\text{Cu-N})$ y la banda en 314 cm^{-1} en IR y 320 cm^{-1} en Raman sería asignable a $\nu(\text{Cu-O})$. Adicionalmente, una línea de mediana intensidad en el espectro Raman a 244 cm^{-1} , sería atribuible a una deformación del enlace metal-ligando.

En complejos de este tipo se pueden generar isómeros tipo cis y trans, los cuales se podrían, en principio, diferenciar por su comportamiento vibracional. Para los isómeros cis se espera la aparición de dos bandas para $\nu(\text{Cu-N})$ y dos bandas para $\nu(\text{Cu-O})$, mientras que para los isómeros trans solamente se observaría una señal para cada modo^{26,28}. Por lo tanto, los resultados sugieren que el complejo obtenido sería el isómero trans.

De acuerdo al análisis vibracional y electrónico, se puede concluir que los datos confirman la presencia de un biquelato de cobre (II), en un entorno octaédrico distorsionado, con un arreglo trans del aminoácido en el plano ecuatorial, interaccionando con el catión a través de los grupos amino y carboxilato. La esfera de coordinación se completaría con dos enlaces Cu-O más largos, involucrando átomos de oxígenos libres de grupos carboxilato de complejos vecinos.

MEDIDAS MAGNÉTICAS

Las medidas de susceptibilidad magnética se realizaron en el rango de temperatura comprendido entre 2 y 300 K. El análisis de los datos experimentales indica que el complejo cumple con la ley de Curie-Weiss del tipo $\chi^{-1}_M = -19 + 2,79 \text{ T}$ en todo el rango de temperaturas. El momento magnético efectivo obtenido del gráfico de χ^{-1}_M vs T, es 1,69 MB, lo cual concuerda con el valor esperado para un complejo d^9 con $S = \frac{1}{2}$ sin acoplamientos, confirmando la presencia de especies monoméricas. Esto indicaría que las interacciones apicales Cu-O, propuestas por el análisis vibracional y electrónico, no serían muy fuertes.

²⁸ Herlinger, A.W., Wenhold, S.J. y Veach Long II, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6174, (1970).

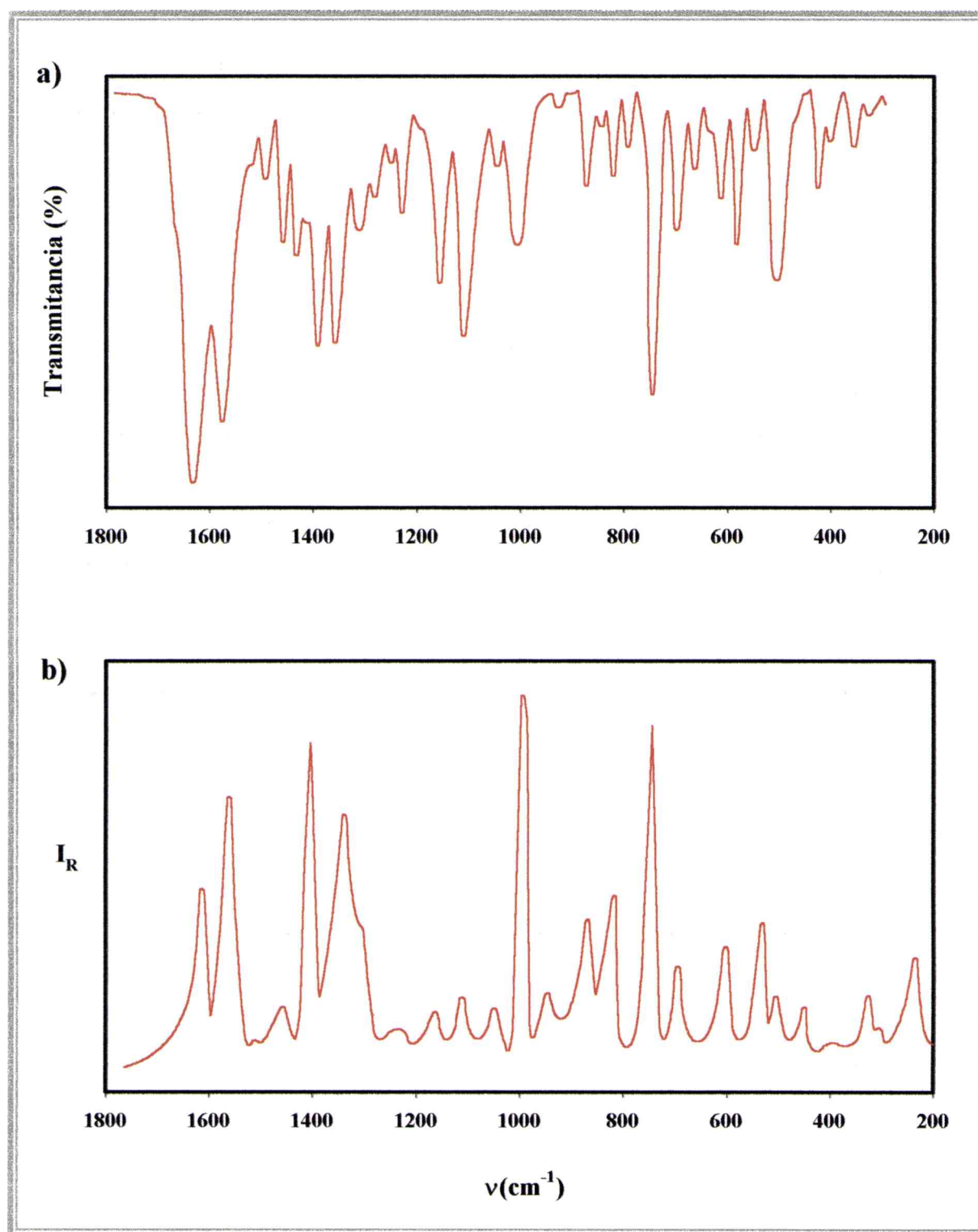


Figura 8: Espectros vibracionales del $\text{Cu}(\text{trp})_2$ en la región de 1800 a 200 cm^{-1}

a) infrarrojo y b) Raman

L-triptofano	Cu(trp) ₂		Asignación
IR	IR	Raman	
3403 mf	3390 mf	3385 d	$\nu(\text{N-H})$ indol
	3336 m		$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$
	3272 f	3272 d	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$
3094 mf			$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$
	2908 f	3059 mf 2906 mf	$\nu(\text{CH})$
3027 mf			$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_3^+) + \nu(\text{CH})$
1668 mf			$\delta(\text{NH}_3^+)$
	1626 mf	1615 m	$\delta(\text{NH}_2)$
1589 mf	1578 mf	1570 m	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1439 d			$\delta(\text{NH}_3^+)$
1459 f	1457 f	1458 d	$\delta(\text{CH}_2)$
	1429 m	1423 mf	$\delta(\text{CH}_2) + \nu(\text{CO})$
1412 mf	1385 mf		$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1353 mf	1357 mf	1350 f	$\nu(\text{C-N})$ indol
1317 m	1307 m	1310 h	$\delta(\text{CH})$
1229 m	1225 m		$\tau(\text{CH}_2)$
1152 f			$\rho(\text{NH}_3^+)$
	1151 mf	1157 d	$\rho(\text{NH}_2)$
1097 f	1107 mf	1115 d	$\nu(\text{C-N})$ alifático
1076 m 1055 d 1006 m 986 m 920 m	1046 m 1003 mf 929 d	1046 d 1007 mf 946 d	Modos del anillo
857 f 845 h 803 d	872 m 822 m	876 m 822 m	
743 mf	737 mf	765 mf	$\delta(\text{COO}^-)$
681 m 624 m 585 f 554 f 526 f 502 mf	696 f 664 m 611 f 581 f 549 m 502 mf	699 d 606 m 546 m 510 d	
	472 d	470 d	
	314 d	320 h	
		244 m	deformación Cu-ligando

Tabla 4: Espectros vibracionales del L-triptofano y del Cu(trp)₂:

posición y asignación de las bandas.

BIS(L-METIONINATO)COBRE(II)

La metionina (Figura 9) es uno de los nueve aminoácidos esenciales necesarios para los humanos y, dentro de estos, es el único que contiene azufre en su estructura. Previene la acumulación de grasas, participando en su degradación, es un potente antioxidante, reduce los niveles de histamina (producto de la degradación de la histidina), ayuda en la excreción de estrógeno en las mujeres y en la detoxificación del hígado y el sistema digestivo. Se la emplea ampliamente en el tratamiento de casos de envenenamiento por cobre y para disminuir los niveles de este metal en suero. También se la utiliza como suplemento dietario para la incorporación de azufre y grupos metilo²⁹.

El complejo bis(L-metioninato)cobre(II) presenta cierta actividad antiulcerosa, como lo revelan estudios realizados con animales de laboratorio²¹. Por otro lado, ha sido utilizado en medicina veterinaria, para suplementar cobre^{30,31}.

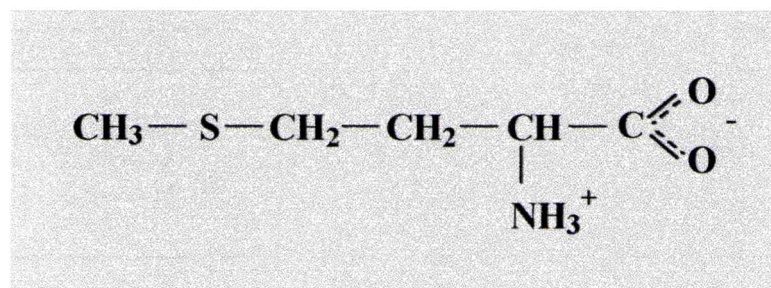


Figura 9: Esquema del aminoácido L-metionina.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Este complejo se obtuvo mediante el procedimiento desarrollado por Szabó-Plánka³². Para ello se disolvieron 0,01 moles de L-metionina en 10 mL de una solución 0,1 N de NaOH, a la cual se le agregaron lentamente 25 mL de CuSO₄ 0,02 M. Inmediatamente precipitó un

²⁹ The Analyst- www.digitalnaturipath.com

³⁰ Boila, R.J., Devlin, T.J., Drysdale, R.A. y Lillie, L.E., *Can. J. Anim. Sci.*, **64**, 365, (1984)

³¹ McDowell, L.R., *Minerals in Animal and Human Nutrition*, Academic Press, San Diego, 1992.

³² Szabó-Plánka, T., *Acta Chim. Hungar.*, **120**, 143, (1985).

sólido de color azul, el cual se filtró y lavó varias veces con pequeñas porciones de una mezcla de acetona y agua en proporción 1:1 y se secó al aire.

La pureza del producto, de fórmula $\text{Cu}(\text{L-met})_2$, se determinó mediante análisis elemental, cuyos resultados se presentan en la Tabla 5.

Elemento	Cu	C	H	N
% experimental	17,60	33,25	5,72	7,65
% calculado	17,60	33,37	5,60	7,78

Tabla 5: Resultados del análisis elemental del $\text{Cu}(\text{L-met})_2$.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

El complejo $\text{Cu}(\text{L-met})_2$ cristaliza en el grupo espacial monoclinico P2_1 con $Z = 4^{33}$. La estructura alrededor del átomo central es un octaedro distorsionado, formado por dos iones metioninato en coordinación trans, generando un plano ecuatorial CuN_2O_2 . Los enlaces apicales se completan con dos átomos de oxígeno de carboxilatos pertenecientes a aniones met^{-1} vecinos, formando una estructura en hojas puenteadas (Figura 10).

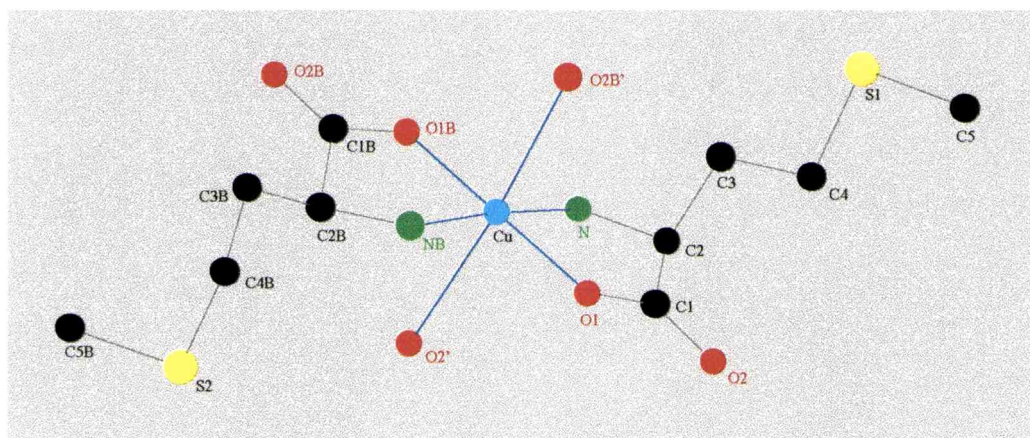


Figura 10: Esquema de la esfera de coordinación del $\text{Cu}(\text{II})$ en el bis(L-metioninato)cobre(II).

³³ Ou, C.C., Powers, D.A., Thich, J.H., Felthouse, T.R., Hendrickson, D.A., Potenza, J.A. y Schugar, H.J., *Inorg. Chem.*, 17, 34, (1978).

Las distancias de enlace en el plano ecuatorial son: $d(\text{Cu-O}) = 1,944$ y $1,970 \text{ \AA}$ y $d(\text{Cu-N}) = 2,01$ y $1,97 \text{ \AA}$, mientras que las de los enlaces apicales Cu-O son $2,676$ y $2,751 \text{ \AA}$ ³³.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midieron los espectros infrarrojo del ligando libre e infrarrojo y Raman del complejo, los que se presentan en la Figura 11 y 12 respectivamente. Las posiciones de las bandas y las asignaciones correspondientes se detallan en la Tabla 6.

ESPECTRO INFRARROJO DE LA L-METIONINA

Para realizar esta asignación se consideraron datos bibliográficos generales^{11,12,26,27} y estudios publicados sobre compuestos de cobre con ligandos relacionados^{9,10}.

La existencia de la forma zwitteriónica se confirma por la presencia de las bandas características $\nu(\text{NH}_3^+)$ en 3159 cm^{-1} y $\delta(\text{NH}_3^+)$ en 1613 y 1509 cm^{-1} (también llamadas bandas I y II de aminoácidos, respectivamente), y la posición de las vibraciones de estiramiento del grupo carboxilato, $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ en 1583 cm^{-1} y $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ en 1409 cm^{-1} .

Las bandas en 2980 , 2918 y 2865 cm^{-1} se pueden asignar al modo de estiramiento C-H de los grupos CH, CH₂ y CH₃. De la misma manera, aparecen cuatro señales para $\delta(\text{C-H})$ en 1351 , 1317 , 1271 y 1241 cm^{-1} .

Dentro de los modos de vibración del esqueleto del aminoácido, podemos decir que la banda en 1071 cm^{-1} corresponde a $\nu(\text{C-N})$ y las señales en 748 y 680 cm^{-1} son manifestaciones de $\nu(\text{C-S-C})$.

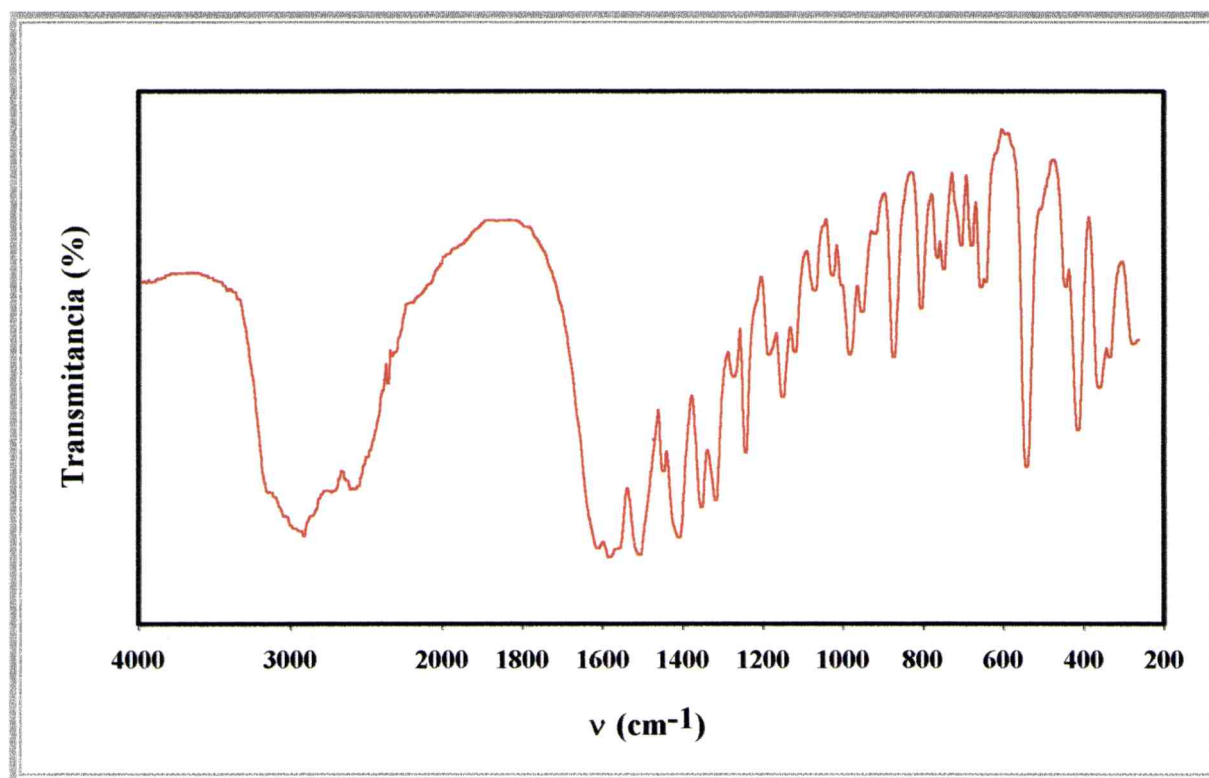


Figura 11: Espectro infrarrojo de la L-metionina en la región de 4000 a 200 cm^{-1} .

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL BIS(L-METIONINATO)COBRE(II)

Después de la formación del complejo, se pueden observar las vibraciones de estiramiento del grupo NH_2 , $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ en 3298 cm^{-1} en IR y 3295 cm^{-1} en Raman y $\nu_s(\text{NH}_2)$ en 3241 cm^{-1} en IR y 3238 cm^{-1} en Raman, junto con algunas deformaciones típicas de este grupo, $\delta(\text{NH}_2)$ en 1620 cm^{-1} en IR y en 1596 cm^{-1} en Raman y $\rho(\text{NH}_2)$ en 1138 cm^{-1} en IR y 1137 cm^{-1} en Raman. La posición de estas bandas indica, claramente, su participación en el enlace con el centro metálico. Asimismo, el estiramiento del enlace C-N (en 1054 cm^{-1}), aunque no se identifica en el espectro Raman, aparece notablemente desplazado, con respecto al ligando libre.

Al igual que en el caso del complejo de cobre con triptofano, el desplazamiento de las bandas de vibración de los carboxilatos, indica su participación en la coordinación con el metal. También en este caso se observa un comportamiento algo particular en el corrimiento

de $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ y $\nu_s(\text{COO}^-)$. Los datos presentados en la Tabla 6, muestran que la banda asignada a $\nu_s(\text{COO}^-)$ se desplaza efectivamente hacia menores número de onda, al pasar del ligando libre (1409 cm^{-1}) al complejo (1404 cm^{-1}). En contraposición, la señal correspondiente a $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ no se comporta según lo esperado, desplazándose, en cambio hacia menores energías (de 1583 cm^{-1} a 1569 cm^{-1}), de acuerdo con el hecho de que el grupo C=O participa en la coordinación con el cobre, en las posiciones apicales del octaedro.

Las bandas que aparecen en el rango comprendido entre 700 y 370 cm^{-1} , no se pueden asignar con certeza, es probable que correspondan a modos acoplados.

En la zona de bajas frecuencias el ligando libre presenta un gran número de bandas, por lo cual resulta dificultosa la asignación de las vibraciones metal-ligando. Pese a esto, es posible establecer la presencia de dos nuevas señales, relativamente débiles, las cuales pueden ser asignadas a estos modos, teniendo en cuenta los datos bibliográficos. La banda en 475 cm^{-1} en IR y 477 cm^{-1} en Raman correspondería a $\nu(\text{Cu-N})$ y la banda en 356 cm^{-1} en IR y 354 cm^{-1} en Raman sería asignable a $\nu(\text{Cu-O})$. La presencia de una única banda para cada una de estas vibraciones concuerda con el arreglo trans de los ligandos ecuatoriales^{26,28}.

PROPIEDADES MAGNÉTICAS Y ELECTRÓNICAS

El valor del momento magnético efectivo de $1,79\text{ MB}$, medido a 270 K , confirma la presencia de una especie mononuclear de Cu(II) , aunque las características del espectro ESR indican una débil interacción de intercambio ($|J| \leq 0,5\text{ cm}^{-1}$) entre centros metálicos vecinos, a través de los puentes carboxilato³³.

El espectro electrónico por reflectancia difusa del complejo presenta una banda ancha con un máximo alrededor de 620 nm ($16,6\text{ kK}$)³², característica de complejos de Cu(II) hexacoordinados con una importante distorsión de Jahn-Teller²⁴. Muchos otros complejos de Cu(II) con aminoácidos, con entornos similares alrededor del centro metálico, presentan esta transición electrónica a energías comparables.

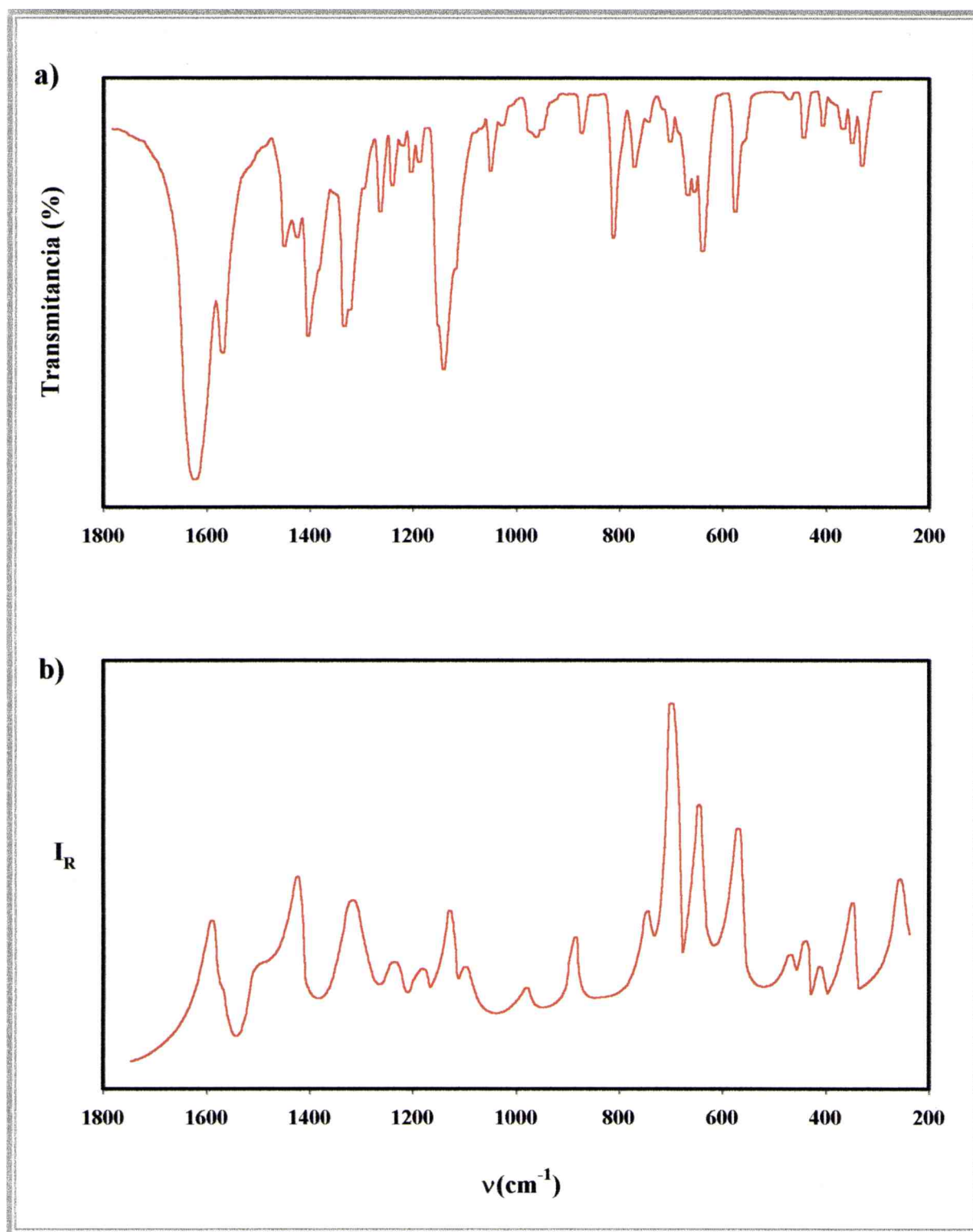


Figura 12: Espectros vibracionales del Cu(met)_2 en la región de 1800 a 200 cm^{-1}

a) infrarrojo y b) Raman.

L-metionina	Cu(met) ₂		Asignación
IR	IR	Raman	
	3298 mf	3295 mf	$\nu_{as}(\text{NH}_2)$
	3241 mf	3238 m	$\nu_s(\text{NH}_2)$
3159 f			$\nu_{as}(\text{NH}_3^+) + \nu(\text{CH})$
3050 f			
2980 f	2978 d	2980 f	$\nu_{as}(\text{CH}_3)$
2918 mf	2912 f	2913 mf	$\nu_{as}(\text{CH}_2)$
2865 f	2871 d	2869 f	$\nu_s(\text{CH}_2)$
	1620 mf	1596 m	$\delta(\text{NH}_2)$
1613 mf			$\delta(\text{NH}_3^+)$
1583 mf 1559 h	1569 f	1570 h	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$
1509 mf			$\delta(\text{NH}_3^+)$
1447 d	1452 d 1427 d	1450 h 1430 m	$\delta(\text{CH}_2) + \delta(\text{CH}_3)$
1409 mf	1404 mf	1400 h	$\nu_s(\text{COO}^-)$
1351 f 1317 f	1334 mf 1325 h	1330 m	$\delta(\text{CH})$
1271 m 1241 f	1267 m 1243 m	1260 h 1245 d	$\delta(\text{CH}_2)$
	1207 m		
1183 m	1193 m	1180 m	
1149 f 1119 m			$\rho(\text{NH}_3^+)$
	1150 h 1138 mf	1137 m	$\rho(\text{NH}_2)$
1071 f	1054 m		$\nu(\text{C-N})$
1027 m 1003 h	1033 d	1002 d	
983 f 952 m 920 d	980 h 969 m 956 d 930 md	982 d	$\nu(\text{C-C})$
872 mf 804 f	880 m 816 f	888 m	$\rho(\text{CH}_2)$
764 m	776 m		$\delta(\text{COO}^-)$
748 f	752 d	752 d	$\nu(\text{C-S-C})$
706 f	708 m	718 f	$\delta(\text{COO}^-)$
680 f	670 f		$\nu(\text{C-S-C})$
656 f 644 h	657 f 639 mf	654 f	
542 mf	577 f	573 f	$\delta(\text{COO}^-)$
	475 d	477 d	$\nu(\text{Cu-N})$
446 m 416 mf 364 mf	447 m 413 m 375 m	449 d 410 d	
	356 m	354 m	$\nu(\text{Cu-O})$
338 f	336 m		

Tabla 6: Espectros vibracionales de la L-metionina y del Cu(met)₂:
posición y asignación de las bandas.

Capítulo 4

COMPUESTOS DE COBRE Y UN SEGUNDO CATIÓN METÁLICO



Glutamato de cobre y magnesio

Edtato de cobre y magnesio

Edtato de cobre y zinc

El Cu^{2+} se reduce a Cu^0 y el M^{n+} se reduce a M^0 en la siguiente reacción:



La reacción es espontánea si el potencial de reducción de Cu^{2+} es mayor que el de M^{n+} .

El Cu^{2+} se reduce a Cu^0 y el M^{n+} se reduce a M^0 en la siguiente reacción:



La reacción es espontánea si el potencial de reducción de Cu^{2+} es mayor que el de M^{n+} .

El Cu^{2+} se reduce a Cu^0 y el M^{n+} se reduce a M^0 en la siguiente reacción:



La reacción es espontánea si el potencial de reducción de Cu^{2+} es mayor que el de M^{n+} .

El Cu^{2+} se reduce a Cu^0 y el M^{n+} se reduce a M^0 en la siguiente reacción:



La reacción es espontánea si el potencial de reducción de Cu^{2+} es mayor que el de M^{n+} .

El Cu^{2+} se reduce a Cu^0 y el M^{n+} se reduce a M^0 en la siguiente reacción:



La reacción es espontánea si el potencial de reducción de Cu^{2+} es mayor que el de M^{n+} .

El Cu^{2+} se reduce a Cu^0 y el M^{n+} se reduce a M^0 en la siguiente reacción:



La reacción es espontánea si el potencial de reducción de Cu^{2+} es mayor que el de M^{n+} .

El Cu^{2+} se reduce a Cu^0 y el M^{n+} se reduce a M^0 en la siguiente reacción:



La reacción es espontánea si el potencial de reducción de Cu^{2+} es mayor que el de M^{n+} .

INTRODUCCIÓN

INTERDEPENDENCIAS ENTRE ELEMENTOS

En la actualidad se conocen numerosos pares de elementos, los cuales pueden potenciar o minimizar los efectos fisiológicos de uno o del otro. En algunos casos este tipo de interdependencias puede llegar a involucrar a más de un par de elementos. Este comportamiento muestra, una vez más, la complejidad de los equilibrios entre los bioelementos y de ellos con los elementos tóxicos¹.

En estas situaciones, un elemento puede disminuir el efecto tóxico de otro, impedir o facilitar su absorción, colaborar en su rápida eliminación, etc. También resulta interesante diseñar fármacos que involucren pares de elementos, para aprovechar estas interdependencias o para la suplementación simultánea de pares de elementos esenciales.

¹ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

COMPUESTOS DE COBRE Y UN SEGUNDO CATIÓN METÁLICO

En este capítulo se presentan resultados de los estudios realizados en torno a complejos que contienen Cu(II) y un segundo catión metálico, aptos como sistemas de suplementación.

GLUTAMATO DE COBRE Y MAGNESIO

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, este complejo resultaría adecuado para la suplementación simultánea de los dos elementos metálicos presentes en su composición.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

El glutamato de cobre y magnesio se obtuvo mediante el procedimiento reportado por Lu y col.², con un rendimiento de aproximadamente el 75 %, de la siguiente manera: se disolvieron 0,407 g (2 mmol) de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 0,341 g (2mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 15 mL de agua destilada. Esta mezcla se agregó, gota a gota, a otra solución acuosa que contenía 0,588 g (4 mmol) de ácido L-glutámico. Se añadió una solución de NaOH 0,5 M hasta ajustar el pH a 6,0, mientras se calentaba sobre baño de agua. El precipitado azul formado se filtró y se lavó varias veces con una mezcla alcohol/agua 2:1, y finalmente se secó al vacío sobre P_4O_{10} . La composición del compuesto se confirmó por análisis químico elemental, coincidiendo con la fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{CuMg}$ (Tabla 1), y por difracción de rayos X de polvos, analizando el diagrama de polvos sobre la base de los datos publicados de monocristales, mediante el programa POWDERCELL³.

Elemento	C	H	N
% experimental	25,45	5,30	5,84
% calculado	25,64	5,13	6,00

Tabla 1: Resultados del análisis elemental del glutamato de cobre y magnesio.

² Lu, T., Li, X., Mao, Z., Qiu, W., Ji, L. y Yu, K., *Polyhedron*, **17**, 75, (1998).

³ Kraus, W. y Nolze, G., *J. Appl. Crystallog.* **29**, 301, (1996).

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

El $[\text{CuMg}(\text{L-Glu})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $C222_1$, con $Z = 8$. En la Figura 1 se muestra la estructura molecular del complejo, destacándose la esfera de coordinación de los dos centros metálicos.

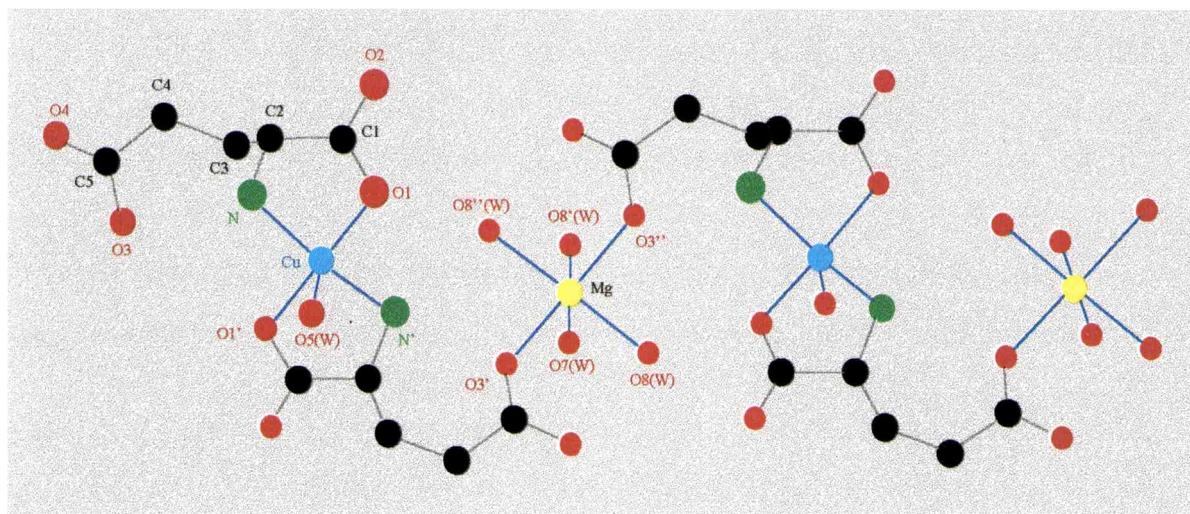


Figura 1: Estructura molecular del $[\text{CuMg}(\text{L-Glu})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

La estructura está constituida por cadenas poliméricas unidimensionales, formadas por cationes $\text{Cu}(\text{II})$ y $\text{Mg}(\text{II})$ con aniones L-glutamato, en las cuales los iones metálicos están puenteados por el ligando. Cada $\text{Cu}(\text{II})$ presenta coordinación de pirámide cuadrada distorsionada, con dos unidades glutamato actuando en forma bidentada, a través del átomo de N del grupo amino y de uno de los átomos de oxígeno del α -carboxilato, en posición trans en el plano ecuatorial, con un oxígeno de una molécula de agua en la posición apical. La esfera de coordinación del $\text{Mg}(\text{II})$ es un octaedro ligeramente distorsionado formado por dos átomos de oxígeno de grupos γ -carboxilato de dos unidades L-glutamato y por cuatro oxígenos de moléculas de agua. Las moléculas de agua no coordinadas proveen estabilidad cristalina mediante interacciones por puentes de hidrógeno. La distancia Cu-N es de 1,979 Å y el promedio de las distancias Cu-O ecuatoriales es 2,048 Å, mientras que el enlace Cu-O apical es algo más largo (2,243 Å). Las seis distancias Mg-O van desde los 2,066 Å hasta los 2,093 Å².

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

El análisis del espectro infrarrojo del ácido L-glutámico se realizó en el capítulo 1, en la sección correspondiente al glutamato de magnesio. En la Tabla 2 se presenta la posición las bandas del espectro infrarrojo del complejo, así como su correspondiente asignación. La Figura 2 corresponde al espectro infrarrojo del glutamato de cobre y magnesio. Lamentablemente, fue imposible obtener el espectro Raman del complejo, aún trabajando a bajas temperaturas, debido a que se descompone al ser irradiado con el láser.

ESPECTRO INFRARROJO DEL GLUTAMATO DE COBRE Y MAGNESIO

La interpretación adecuada de los espectros vibracionales del $[\text{CuMg}(\text{L-Glu})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se realizó considerando trabajos publicados sobre el ligando libre^{4,5} y datos bibliográficos generales^{6,7}.

Al formarse el complejo, aparecen las bandas de estiramiento del grupo NH_2 , las cuales están parcialmente superpuestas con la banda fuerte y ancha de las vibraciones de estiramiento del enlace O-H de las moléculas de agua ($3317, 3215 \text{ cm}^{-1}$). El modo de deformación del agua contribuye a la formación de la banda entre 1700 y 1500 cm^{-1} , de gran intensidad. Por otro lado, dos modos tipo “rocking” de estas mismas moléculas se pueden identificar a 827 y 634 cm^{-1} .

La banda de $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ del complejo está claramente desdoblada ($1626, 1570 \text{ cm}^{-1}$), de acuerdo con la existencia de dos grupos carboxilato estructuralmente no equivalentes (uno de ellos enlazado al $\text{Cu}(\text{II})$ y el otro al $\text{Mg}(\text{II})$). También es posible observar dos bandas para el modo $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, a 1409 y 1401 cm^{-1} . La diferencia de energía entre estos dos pares de bandas (217 y 169 cm^{-1}) concuerda con la naturaleza unidentada de ambos grupos carboxilato⁸.

Interesantemente, la aparición de la banda ancha y de gran intensidad, centrada en 758 cm^{-1} , y la más débil a 672 cm^{-1} , asignadas a los modos “rocking” del NH_2 (probablemente acopladas con el $\rho(\text{CO}_2)$), parece ser una característica de los complejos del ácido

⁴ López Navarrete, J.T.; Hernández, V. y Ramírez, F.J.; *J. Raman Spect.*, **25**, 861, (1994).

⁵ Ramírez, F.J. y López Navarrete, J.T., *Spectrochim. Acta*, **51A**, 293, (1995).

⁶ Lin-Vien, D.; Colthup, N.B.; Fateley, W.G. y Grasselli, J.D.; *The Handbook of Infrared and Raman Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, Boston, 1991.

⁷ Smith, B. *Infrared Spectral Interpretation*; CRC-Press; Boca Raton, 1999.

⁸ Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

L-glutámico. Esta misma banda se observó, prácticamente en la misma posición, en el glutamato de cobre.

Las vibraciones metal-ligando se lograron identificar, en la zona de bajas frecuencias ($352, 333 \text{ cm}^{-1}$), mediante la comparación detallada de los espectros del complejo y del ligando libre y con el espectro del glutamato de cobre (capítulo 3) y de complejos de cobre con otros aminoácidos^{9,10,11}. La banda del estiramiento Mg-O se encuentra a energías similares a las observadas en otros complejos de magnesio, previamente estudiados (capítulo 1)

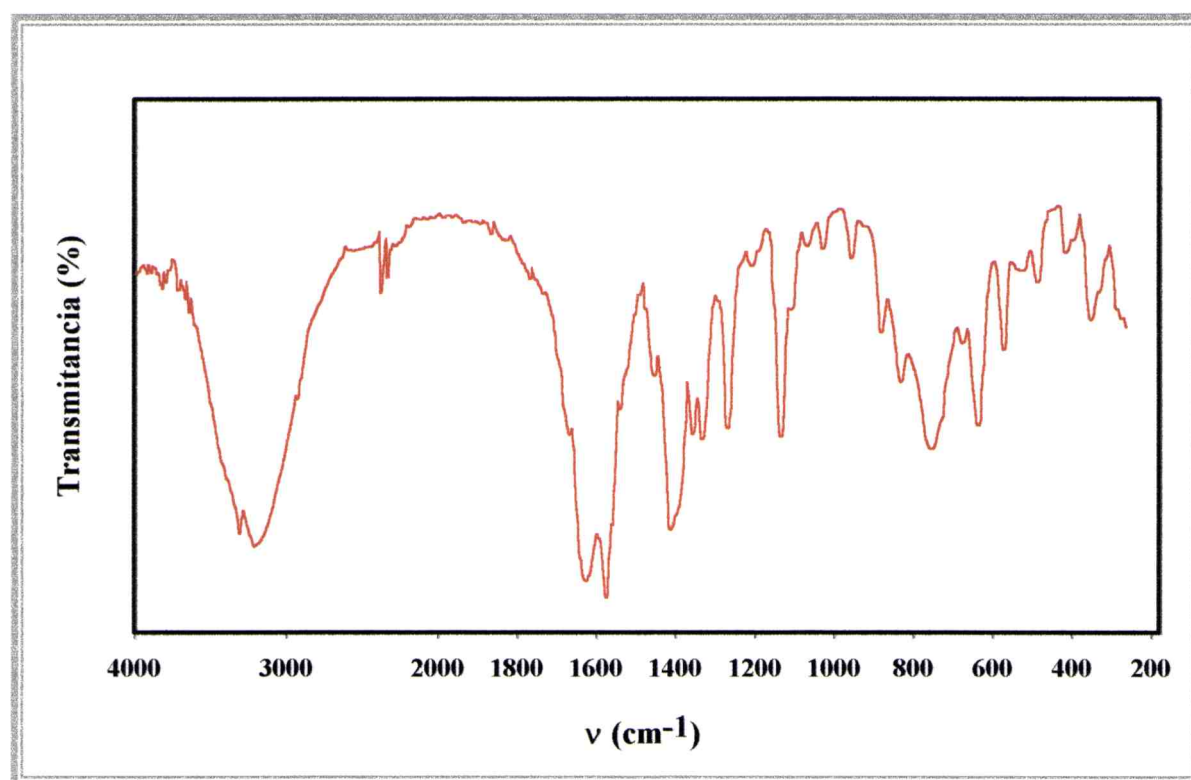


Figura 2: Espectro infrarrojo del $[\text{CuMg}(\text{L-Glu})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en la región de 4000 a 180 cm^{-1} .

⁹ Herlinger, A. W., Wenhold, S.J. y Long, Th. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6474, (1970)

¹⁰ Cuevas, A., Viera, I., Torre, M.H., Kremer, E., Etcheverry, S.B. y Baran, E.J., *Acta Farm. Bonaerense*, **17**, 213, (1998)

¹¹ Cuevas, A., Viera, I., Torre, M.H., Kremer, E., Etcheverry, S.B. y Baran, E.J., *Afinidad*, **56**, 263, (1990).

Ácido L-glutámico	Glutamato de cobre y magnesio	Asignación
	3317 f 3215 mf, a	$\nu(\text{NH}_2) + \nu(\text{OH})(\text{agua})$
3140 h		$\nu(\text{NH}_3^+)$
3058 mf, a		$\nu(\text{OH})$
3015 d 2974 h	2940 md	$\nu(\text{CH}_2) + \nu(\text{CH})$
2739 m 2654 m 2079 m		
1662 m		$\nu(\text{C=O})$
1644 f 1616 d		$\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3^+)$
1516 mf	1626 mf 1570 mf	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1434 h	1448 m	$\delta(\text{CH}_2)$
1419 f	1409 mf 1401 mf	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1377 m		$\nu(\text{C-O}) + \delta(\text{OH})$
1352 f 1311 d	1353 m 1330 m	$\delta(\text{CH})$
1258 f	1263 mf	$\omega(\text{CH}_2)$
1233 m		$\nu(\text{C-O}) + \delta(\text{OH})$
1213 m	1205 d	$\tau(\text{CH}_2)$
1151 m 1126 f		$\rho(\text{NH}_3^+)$
	1132 mf 1104 d	$\rho(\text{NH}_2) + \nu(\text{C-CO}_2)$
1076 m	1080 h	$\tau(\text{CH}_2)$
1055 m	1062 d 1027 d	$\nu(\text{CC}) + \nu(\text{CN})$
967 d		$\rho(\text{CH}_2) + \nu(\text{CN})$
945 m		$\gamma(\text{OH})$
911 m	949 m	$\nu(\text{CC})$
	875 m	
864 f 806 f	874 f	$\rho(\text{CH}_2)$
	827 m	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
759 m		$\gamma(\text{OCO}^-)$
	758 mf, a 735 h 672 d	$\rho(\text{NH}_2) + \rho(\text{CO}_2)$
710 f 671 m		$\delta(\text{COOH})$
	634 mf	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
536 f	569 f	$\delta(\text{CCN})$
506 m	525 d	
	485 m	$\nu(\text{Cu-N})$
458 d		
415 h 400 f 375 f	412 m 399 d	$\delta(\text{CCC})$
	352 f 333 h	$\nu(\text{Cu-O})$
343 d		
	322 h	$\nu(\text{Mg-O})$

Tabla 2: Espectro infrarrojo del ácido L-glutámico y del glutamato de cobre y magnesio: posición y asignación de las bandas.

PROPIEDADES MAGNÉTICAS

Debido a que el complejo presenta una estructura polimérica unidimensional, resultó de interés ver si estas peculiaridades estructurales se reflejaban en el comportamiento magnético.

Las medidas de susceptibilidad magnética se realizaron en el rango de temperatura comprendido entre 2 y 300 K. El análisis de los datos experimentales mostró que el complejo cumple con una ley de Curie-Weiss del tipo $\chi^{-1}_M = 0,42 + 1,50 \text{ T}$ en todo el intervalo de medición, demostrando claramente la no existencia de acoplamientos. Por su parte, el momento magnético obtenido, de 2,30 MB, está ligeramente por encima del rango que es habitual para compuestos de Cu(II) (entre 1,9 y 2,2 MB). Este valor sugeriría una importante contribución orbital o bien la presencia de pequeñas cantidades de alguna otra especie de Cu(II) libre, como impureza.

El espectro ESR, medido en la banda Q (Figura 3), aparece muy bien resuelto aún a temperatura ambiente, mostrando la señal característica de un tensor axial, con $g_{\parallel} = 2,255$ y $g_{\perp} = 2,113$. Aunque este último valor es algo elevado, ambos son normales para el ion Cu(II) en un entorno piramidal cuadrado, con un estado fundamental $d_{x^2-y^2}$. El valor de g_{\perp} podría originarse por la presencia de enlaces Cu-O ecuatoriales relativamente cortos o por interacciones de canje débiles entre cromóforos Cu(II) magnéticamente no equivalentes. Siguiendo el criterio de Hathaway¹² y calculando el valor de $G = (g_{\parallel} - 2)/(g_{\perp} - 2)$, se obtiene $G = 2,25 < 4$, lo cual puede atribuirse a un intercambio entre cromóforos no alineados. Por otro lado, no es posible detectar ningún desdoblamiento hiperfino en el espectro de la banda Q, aunque las líneas no son demasiado anchas. Este hecho corrobora la existencia de un intercambio débil entre los centros de cobre en la estructura polimérica.

Los espectros de banda X obtenidos a diferentes temperaturas (Figura 4) muestran el incremento usual en la intensidad de las señales con la disminución de la misma. En la Figura 5 se presenta esta dependencia térmica, en un gráfico en el cual las intensidades se normalizaron con el fin de lograr una visualización más clara de la evolución de las señales. Como se puede ver, la resolución mejora al descender la temperatura a causa del estrechamiento de las señales debido al aumento del tiempo de relajación espín-red y quizás

¹² Hathaway, B.J., *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 1196, (1972).

también a la mayor efectividad de las interacciones débiles de canje presentes en el compuesto.

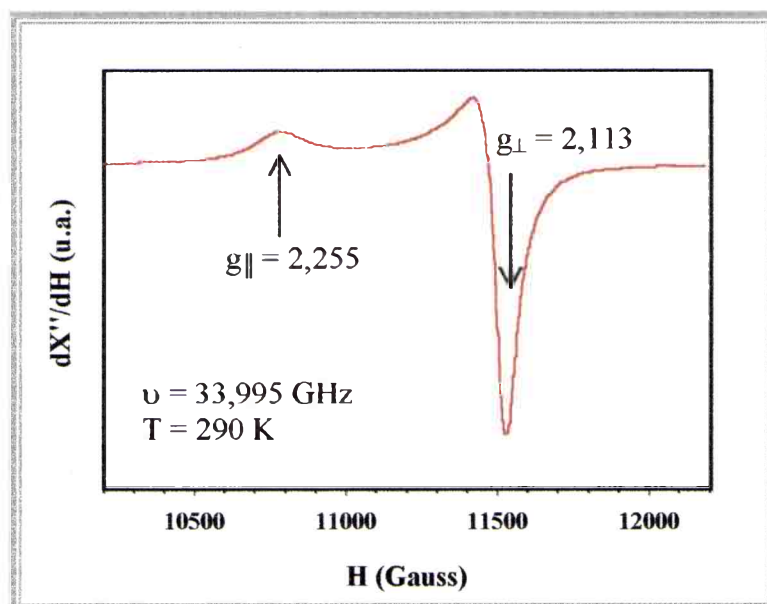


Figura 3: Espectro de banda Q del glutamato de cobre y magnesio

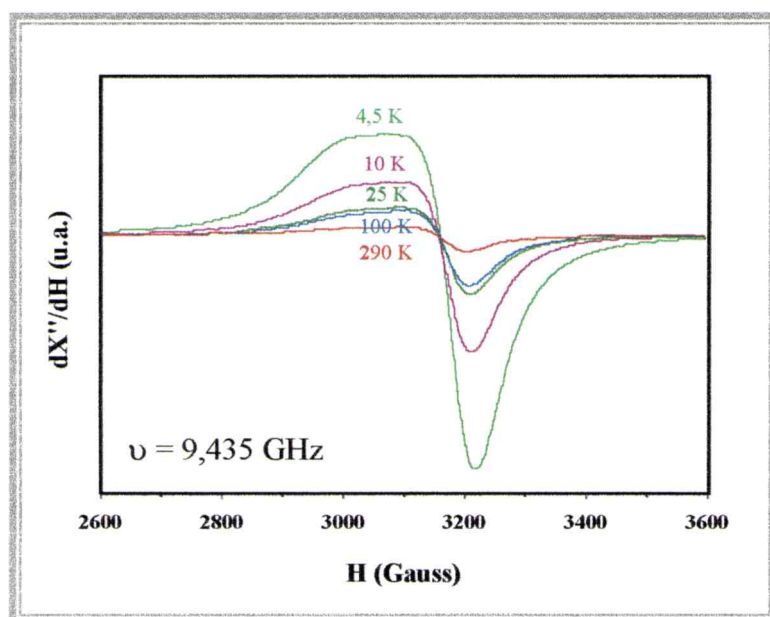


Figura 4: Variación térmica de los espectros de banda X del glutamato de cobre y magnesio.

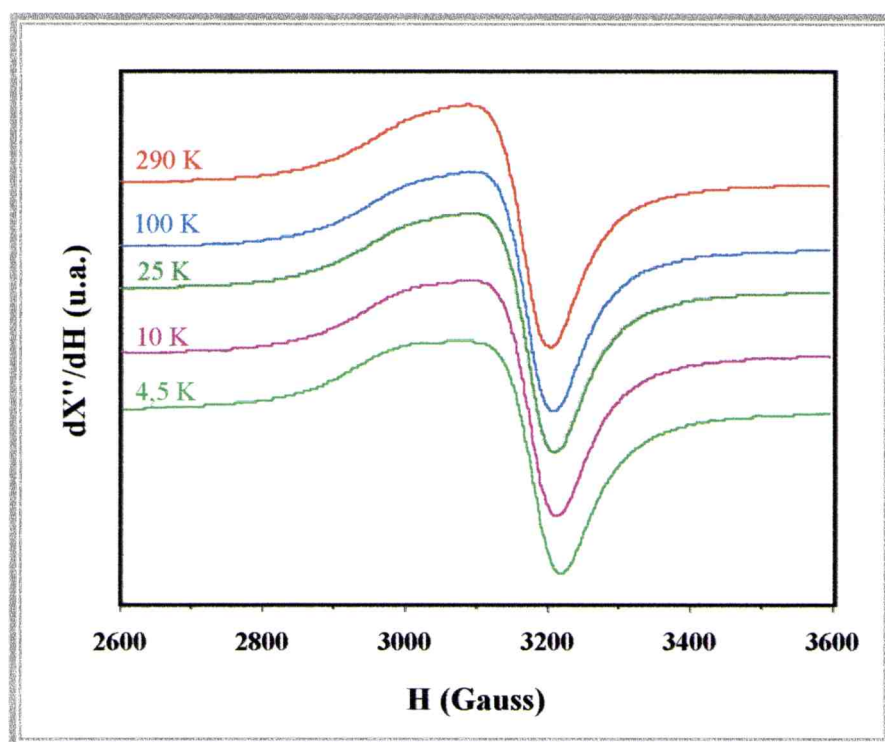


Figura 5: Variación térmica de los espectros normalizados de banda X del glutamato de cobre y magnesio.

Cabe mencionar, en este punto, que se intentó preparar el complejo bimetalico similar a este glutamato, reemplazando el ligando por aspartato. Para ello se siguió una técnica similar a la utilizada para el $[\text{CuMg}(\text{L-Glu})_2(\text{H}_2\text{O})_3]$, de la siguiente manera: se disolvieron 0,407 g (2 mmol) de $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 0,341 g (2 mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 15 mL de agua destilada. Esta mezcla se agregó, gota a gota, a otra solución acuosa que contenía 0,532 g (4 mmol) de ácido L-aspartico. Se añadió una solución de NaOH 0,5 M hasta ajustar el pH a 6,0, mientras se calentaba sobre baño de agua. El precipitado azul formado se filtró, se lavó varias veces y se secó al vacío sobre P_4O_{10} . Lamentablemente, al realizar la caracterización de la sustancia mediante difracción de rayos X e infrarrojo, se pudo comprobar que correspondía al aspartato de cobre, estudiado en el capítulo anterior. Esto indicaría que, debido a la estabilidad de este complejo, resultaría imposible lograr un compuesto en el cual se incorpore otro centro metálico.

EDTATO DE COBRE Y MAGNESIO

El EDTA (ácido etilendiaminotetraacético, Figura 6) es uno de los agentes quelantes mejor conocido y más ampliamente utilizado en química analítica¹³ y en medicina^{1,14}. Como se puede ver en la Figura, este ligando es un quelante hexadentado potencial, debido a que la molécula contiene cuatro hidrógenos ácidos ($pK_1 = 2,0$, $pK_2 = 2,67$, $pK_3 = 6,16$, $pK_4 = 10,26$)¹⁴ y dos átomos de nitrógeno, cada uno de los cuales posee un par de electrones libres. El anión (EDTA)⁴⁻ es capaz de complejar a casi todos los cationes metálicos de la Tabla Periódica y empleando cuatro, cinco o seis de sus sitios de coordinación para tal fin. El grado de formación del complejo metal-EDTA depende normalmente de la estabilidad propia del complejo y del valor de pH del entorno.

Algunas de sus sales, como CuCaEDTA o Na_2CuEDTA , se utilizan hace tiempo en farmacología veterinaria para suplementar cobre.

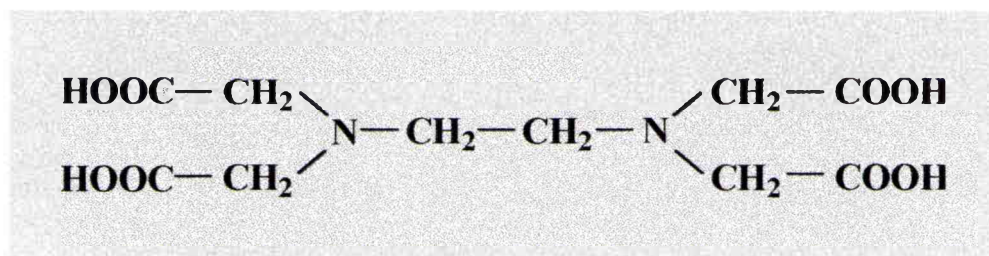


Figura 6: Esquema del ácido etilendiaminotetraacético.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

El complejo $\text{MgCu}[\text{EDTA}]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ se prepara disolviendo 2,9 g (10 mmol) de ácido etilendiaminotetraacético en 200 mL de agua destilada, a lo que se incorpora 1,0 g (10 mmol) de $\text{Cu}(\text{OH})_2$. Luego de la disolución del hidróxido se calienta la solución y se agrega 0,87 g (algo más de 10 mmoles) de MgCO_3 en pequeñas porciones, agitando vigorosamente con

¹³ Bermejo-Martínez, F., Prieto-Bouza, A., *Aplicaciones Analíticas del AEDT y Similares.*, Imprenta del Seminario Conciliar, Santiago de Compostela, 1960.

¹⁴ Taylor, D.M., Williams, D.R., *Trace Element Medicine and Chelation Therapy.*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1995.

calentamiento. Luego de media hora, el carbonato remanente se elimina por filtración y se concentra la solución, sobre baño de agua, hasta la cristalización del producto. Los cristales de color azul claro se separan y se secan al aire entre papeles de filtro¹⁵. El análisis elemental del compuesto, cuyo resultado se muestra en la Tabla 3, concuerda con la estequiometría esperada: $C_{10}H_{12}O_8N_2CuMg \cdot 6H_2O$.

Elemento	C	H	N	Cu
% experimental	25,00	4,90	5,85	13,25
% calculado	24,80	4,96	5,79	13,13

Tabla 3: Resultados del análisis elemental del Edtato de cobre y magnesio.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

El $CuMg(EDTA) \cdot 6H_2O$ pertenece a la serie homoestructural de complejos bimetalicos de EDTA del tipo $M(H_2O)_6[M'(EDTA)] \cdot 2H_2O$ ¹⁶, que cristalizan en el grupo espacial $P2_1n$, con $Z = 4$. Ejemplos típicos de esta serie son los compuestos $Zn_2(EDTA) \cdot 6H_2O$ ¹⁷ y $Co_2(EDTA) \cdot 6H_2O$ ¹⁸.

Para los cationes metálicos presentes en el complejo objeto de este estudio, los logaritmos de las constantes de estabilidad (β), definidos como $\beta = [M(EDTA)^{2-}]/[M^{2+}][EDTA^4-]$ son 8,69 para el $Mg(II)$ y 18,80 para el $Cu(II)$ ¹³. Esto significa que en el sistema $Cu(II)/Mg(II)$, el catión cobre(II) resultaría complejoado preferencialmente por el EDTA, mientras que el magnesio (II) permanecería como contracción, fuera de la esfera de coordinación. De hecho, este comportamiento concuerda con el análisis estructural que se describe a continuación.

En la Figura 7 se representa la estructura molecular del complejo, destacándose la esfera de coordinación de los dos centros metálicos. En este compuesto, están presentes dos sitios de coordinación diferentes, siendo ambos octaedros deformados. En el sitio “hidratado”, el catión $Mg(II)$ está coordinado con cuatro moléculas de agua y dos átomos de oxígeno cis

¹⁵ Pfeiffer, P. y Schmitz, E., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **258**, 247, (1949).

¹⁶ Escrivá, E., Fuertes, A. y Beltrán, D., *Transit. Met. Chem.*, **9**, 184, (1984).

¹⁷ Pozhidacv, A.I., Polynova, T.N., Porai-Koshits, M.A. y Nerova, N.N., *Zh. Strukt. Khim.*, **13**, 738, (1972).

¹⁸ McCandish, E.F., Michael, T.K., Lingafelter, E.C. y Rose, W.J., *Inorg. Chem.*, **17**, 1383, (1978).

pertenecientes a grupos carboxilato del ligando, los cuales actúan como puente entre los dos centros metálicos. En el sitio “complejado”, el catión Cu(II) se enlaza con cuatro oxígenos (uno de cada grupo carboxilato) y con dos nitrógenos del ligando EDTA hexadentado. Por lo tanto, la red puede ser descripta como constituida por cadenas en zig-zag de “hidratos” y “quelatos” alternados y unidos a través de puentes de carboxilatos¹⁸.

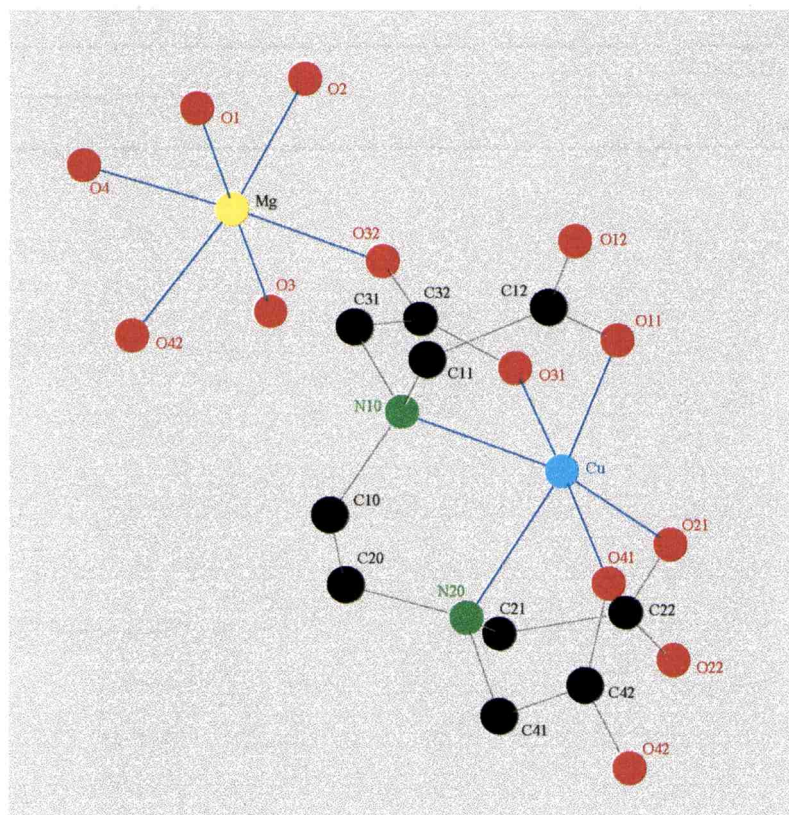


Figura 7: Estructura molecular del CuMg[EDTA].6H₂O.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midió el espectro infrarrojo del EDTA disódico, como así también los espectros infrarrojo y Raman del CuMg[EDTA].6H₂O (Figuras 8, 9 a) y 9 b), respectivamente). En la Tabla 4 se presenta la posición y la asignación de las bandas correspondientes. Asimismo se midió el espectro electrónico por reflectancia del complejo.

ESPECTRO INFRARROJO DEL EDTA DISÓDICO

El estudio vibracional de esta sustancia fue realizado con anterioridad por Gargallo Esteban y colaboradores¹⁹. Este espectro presenta las bandas características del grupo carboxilato libre así como las de los enlaces dobles y simples CO del grupo ácido. Además están presentes las bandas de los grupos CH₂, NR₂ y de la cadena carbonada en general.

Las señales típicas del grupo carboxilato, $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ y $\nu_s(\text{COO}^-)$, se asignan a las bandas de gran intensidad, ubicadas en 1623 y 1394 cm⁻¹, respectivamente. La banda situada en 1674 cm⁻¹, parcialmente superpuesta con una de las mencionadas anteriormente, corresponde al modo de estiramiento del enlace C=O y el hombro que se observa en 1413 cm⁻¹ se asigna al enlace C-O.

Las bandas ubicadas en 1477, 1315, 1358, 1287 y 707 cm⁻¹ se asignan a modos de deformación del grupo metileno, CH₂. Por debajo de los 1200 cm⁻¹ se observan diferentes modos vibracionales relacionados con la cadena carbonada.

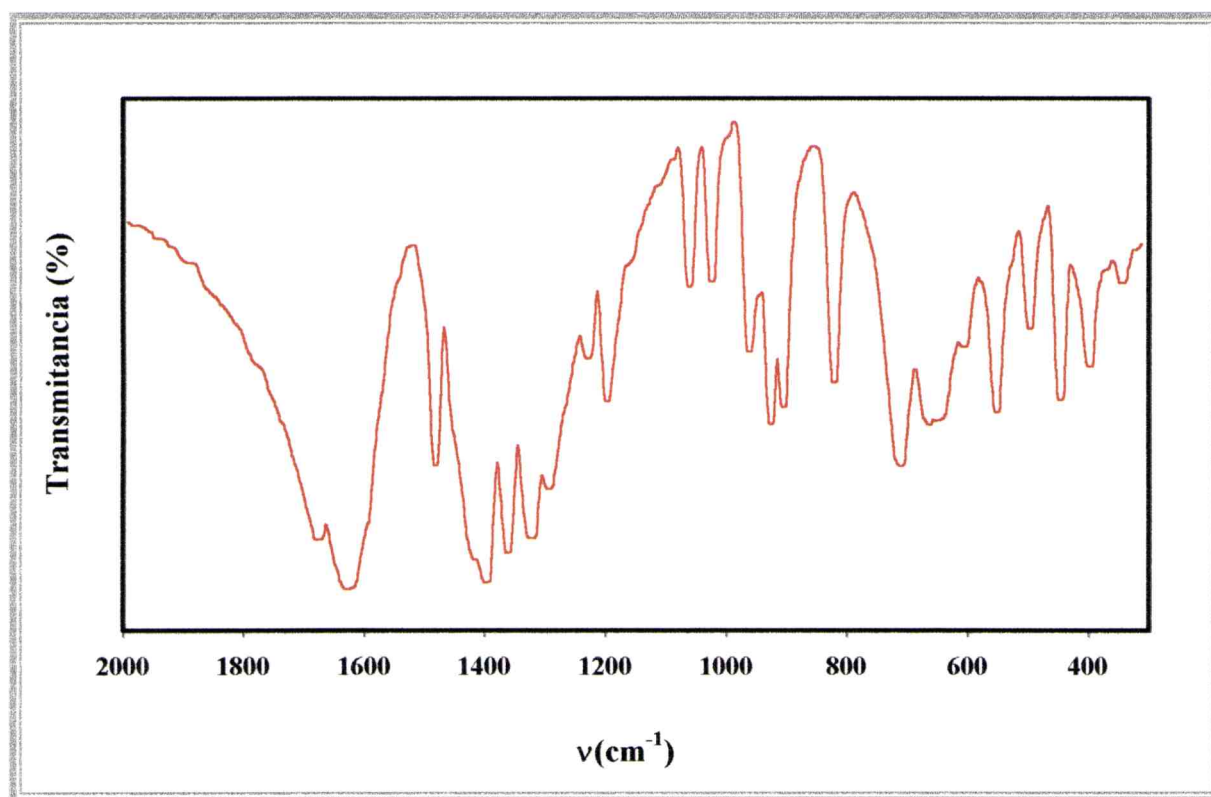


Figura 8: Espectro infrarrojo del EDTA disódico en la región de 2000 a 180 cm⁻¹.

¹⁹ Gargallo Esteban, M.F., Vilaplana Serrano, R. y González Vilchez, F., *Spectrochim. Acta.*, **43A**, 1039, (1987).

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL EDTATO DE COBRE Y MAGNESIO

La asignación de estos espectros se basó principalmente en referencias generales^{6,7,8}, así como en estudios específicos sobre complejos de EDTA^{19,20,21,22} y quelatos similares de Cu(II) con aminoácidos.

En la región de altas frecuencias, en el espectro infrarrojo, se observa una banda ancha intensa centrada en 3425 cm^{-1} , originada en el estiramiento del enlace O-H de las seis moléculas de agua. En esta misma banda, a menores frecuencias, se manifiestan algunas señales, entre 2960 y 2920 cm^{-1} , relacionadas con las vibraciones de estiramiento de los grupos CH_2 .

El modo de deformación $\delta(\text{HOH})$ no se puede identificar con certeza, aunque seguramente contribuye al ensanchamiento observado de la banda más intensa del espectro IR, en 1592 cm^{-1} , así como también a la banda correspondiente en el espectro Raman, situada en 1595 cm^{-1} . Las señales a 646 cm^{-1} en IR y 645 cm^{-1} en Raman se asignaron, tentativamente, a un modo tipo “rocking” del agua.

Teniendo en cuenta las características estructurales descritas anteriormente, existen dos tipos diferentes de grupos carboxilato en este compuesto: los dos que participan en el puente entre los dos centros metálicos y los otros dos que sólo forman enlaces monodentados con el Cu(II). Por ello, se esperan dos conjuntos de vibraciones de estiramiento de este grupo. Para el COO^- monodentado se asigna a ν_{as} la banda situada en 1592 (IR) y 1595 (Ra) cm^{-1} y a ν_{s} la situada en 1378 (IR) y 1382 (Ra) cm^{-1} . Para el COO^- puente, ν_{as} aparece en 1575 (IR) y 1570 (Ra) cm^{-1} y ν_{s} en 1407 (IR) y 1420 (Ra) cm^{-1} . Si bien la vibración $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ en este caso no es fácil de identificar en el espectro IR debido a que se manifiesta sólo como un hombro relativamente débil, en el lado de menores frecuencias, de la banda que corresponde al mismo modo de los carboxilatos monodentados, en el espectro Raman, ambas bandas se diferencian claramente. Las vibraciones $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ están más separadas en ambos espectros.

Las mencionadas vibraciones de estiramiento de los carboxilatos cumplen, satisfactoriamente, con los criterios establecidos respecto a la posición espectral y a la diferencia de energía entre las vibraciones simétrica y antisimétrica⁸. Esta diferencia de

²⁰ Escrivá, E., Fuentes, A. y Beltrán, D., *Transit. Met. Chem.*, **9**, 184, (1984).

²¹ Busch, D.H. y Bailar jr., J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4574, (1953).

²² Busch, D.H. y Bailar jr., J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 716, (1956).

energía (Δv), para el grupo monodentado, es 214 cm^{-1} y para el grupo puente es 168 cm^{-1} . De acuerdo con lo previsto, el valor que corresponde al carboxilato monodentado es mayor.

Al asignar los modos de deformación del grupo CH_2 , no es posible diferenciar entre los distintos tipos de movimiento. Solo el modo “rocking” característico se puede identificar como la banda en 721 cm^{-1} en IR y 720 cm^{-1} en Raman. Algunos de estos modos, junto con otros de la cadena carbonada, están probablemente acoplados y no pueden ser considerados como vibraciones puras.

Algunas líneas fuertes del espectro Raman, en la región por debajo de 600 cm^{-1} , podrían estar relacionadas con la estructura del sitio CuN_2O_4 , aunque no es posible afirmarlo.

Con respecto a las vibraciones metal-ligando, sólo se puede asignar tentativamente uno de los estiramientos Cu-N. Esta banda, ubicada en 462 cm^{-1} en IR y 461 cm^{-1} en Raman, se encuentra en la misma región en la que usualmente se observa esta vibración en complejos de Cu(II) con aminoácidos^{10,11}, amoníaco y etilendiamina⁸. Las vibraciones de los enlaces Cu-O que involucran átomos de oxígeno de grupos carboxilato, se esperan alrededor de los 300 cm^{-1} , mientras que aquellas relacionadas con los enlaces M-O involucrando moléculas de agua, se observan entre 300 y 400 cm^{-1} .

ESPECTRO ELECTRÓNICO

El espectro electrónico del complejo, medido por reflectancia, presenta una banda ancha e intensa centrada entre 750 y 770 nm ($13,33$ - $12,98\text{ kK}$). Esta banda es característica de la transición “d-d” ${}^2\text{E}_g \rightarrow {}^2\text{T}_{2g}$ del catión Cu(II) en un entorno octaédrico. La amplitud de esta banda también se observa usualmente, en otros complejos octaédricos simples de Cu(II), como consecuencia del efecto Jahn Teller, el cual resulta muy importante en el caso de una configuración electrónica d^9 ^{23,24}.

²³ Lever, A.B.P., *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2nd Edition, Elsevier, Amsterdam, 1984.

²⁴ Cotton, F.A., Wilkinson, G., Murillo, C.A. y Bochmann, M., *Advanced Inorganic Chemistry*, 6th Edit., J. Wiley, New York, 1999.

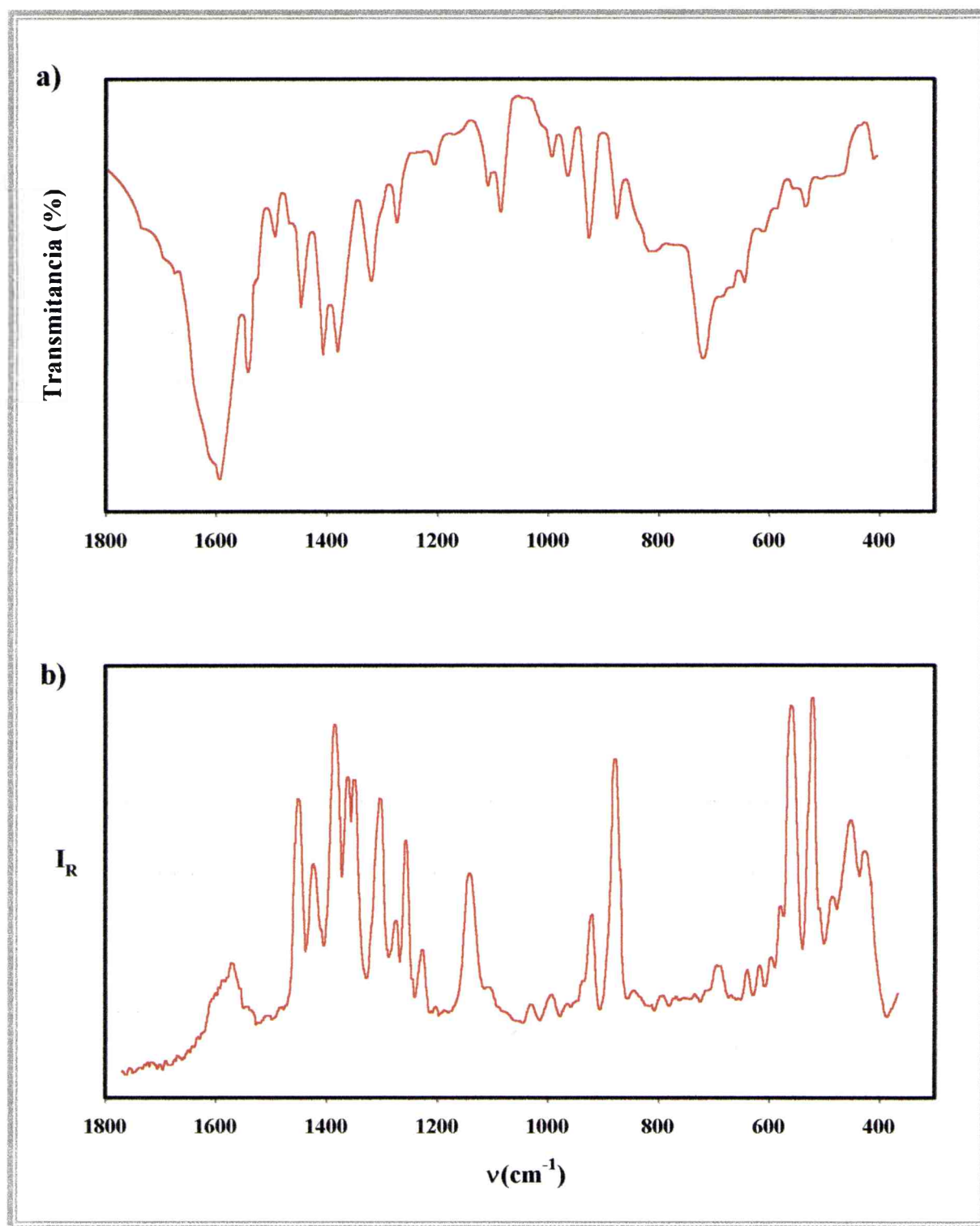


Figura 9: Espectros vibracionales del CuMg[EDTA].6H₂O en la región de 1800 a 300 cm⁻¹:
a) infrarrojo y b) Raman.

Na ₂ EDTA	CuMg[EDTA]·6H ₂ O		Asignación
	IR	Raman	
	1731 h 1692 h 1665 d		
1674 f			$\nu(\text{C}=\text{O})$
1623 mf			$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ libre
	1612 h		
	1592 mf	1595 d	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ monodentado
	1575 h	1570 m	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ puente
	1541 m 1524 h 1491 m		
1477 f	1446 f	1449 mf	$\delta(\text{CH}_2)$
1413 h			$\nu(\text{C}-\text{O})$
	1407 f	1420 f	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ puente
1394 mf			$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ libre
	1378 f	1382 mf	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ monodentado
1358 f	1360 h	1360 mf 1347 mf	$\delta(\text{CH}_2)$
1315 f	1318 f	1300 mf	$\delta(\text{CH}_2) + \nu(\text{C}-\text{CO}_2)$
1287 m	1272 m	1274 m	$\delta(\text{CH}_2)$
1223 m		1254 f 1224 m	
	1205 d		
1191 m	1166 h	1140 f	$\nu(\text{CNC})$
	1108 m	1106 d	
1054 m	1086 m	1085 md	$\nu(\text{CN})$
1017 m	1015 md 995 d	1033 d 996 d 968 d 947 h	
955 m			
920 f	927 f	927 m	$\nu(\text{CC})$
899 f	876 m	875 mf	
814 f	812 m	827 d	
707 mf	721 f	720 md	$\rho(\text{CH}_2)$
	690 md	692 d	
655 f	646 d	645 d	$\rho(\text{H}_2\text{O}) ?$
605 h	613 d 593 md	621 d 604 d	
	562 md 538 d	570 mf 538 mf	CuN_2O_4
548 f			
		498 d	
	462 d	461 f	$\nu(\text{Cu}-\text{N})$
442 m 392 m 346 d	412 md 392 d	438 m	

Tabla 4: Espectros vibracionales del EDTA y del edtato de cobre y magnesio: posición y asignación de las bandas.

EDTATO DE COBRE Y ZINC

Se ha comprobado que una de las causas de la deficiencia de cobre es la ingesta elevada de zinc¹. Es por ello que, si se ha de suplementar alguno de estos elementos, hay que tener en cuenta que se debe suplementar también el otro. Para estos casos, resultan de gran utilidad los fármacos que combinan estos dos metales.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Para preparar el complejo $\text{ZnCu[EDTA].6H}_2\text{O}$ se siguió una técnica similar a la utilizada para el $\text{MgCu[EDTA].6H}_2\text{O}$, enunciada previamente, reemplazando el MgCO_3 por ZnCO_3 . Después de separar el exceso de carbonato y concentrar la solución hasta aproximadamente 50 mL, se agregó metanol frío, formándose un precipitado cristalino azul claro¹⁵. La composición se confirmó mediante análisis elemental, coincidiendo con la fórmula $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_2\text{CuZn.6H}_2\text{O}$; los resultados se muestran en la Tabla 5.

Elemento	C	H	N	Cu
% experimental	23,05	4,45	5,40	12,20
% calculado	22,86	4,57	5,33	12,10

Tabla 5: Resultados del análisis elemental del Edtato de cobre y zinc.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

Al igual que su homólogo de cobre y magnesio, el $\text{ZnCu(EDTA).6H}_2\text{O}$ pertenece a la serie homoestructural de complejos bimetálicos de EDTA del tipo $\text{M(H}_2\text{O)}_4[\text{M'}(\text{EDTA})].2\text{H}_2\text{O}$ ¹³. El esquema y la descripción de la estructura resultan similares a los presentados para el compuesto anterior, reemplazando al Mg(II) por Zn(II) (Figura 7).

Para los cationes metálicos presentes en este complejo, los logaritmos de las constantes de estabilidad (β), definidos como $\beta = [\text{M(EDTA)}^{2-}]/[\text{M}^{2+}][\text{EDTA}^{4-}]$ son 16,50 para el Zn(II) y 18,80 para el Cu(II) ¹³. Esto significa que en el sistema Zn(II)/Cu(II) , el catión cobre(II) resultaría complejoado preferencialmente por el EDTA, mientras que el zinc (II)

permanecería como contracción, fuera de la esfera de coordinación. Este comportamiento es equivalente al observado en el $\text{MgCu[EDTA].6H}_2\text{O}$.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midieron los espectros infrarrojo y Raman del $\text{ZnCu[EDTA].6H}_2\text{O}$, los cuales resultaron muy similares a los del complejo equivalente de Mg(II) y Cu(II) , por lo cual no se incluyen. En la Tabla 6 se presenta la posición y la asignación de las bandas correspondientes.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL EDTATO DE COBRE Y ZINC

Los espectros de este complejo resultan muy similares a los del $\text{MgCu[EDTA].6H}_2\text{O}$, como es de esperar.

En la región de altas frecuencias, en el espectro infrarrojo, se observa una banda ancha intensa centrada en 3435 cm^{-1} , originada en el estiramiento del enlace O-H de las seis moléculas de agua. En el lado de menores frecuencias de esta misma banda, aparecen algunas señales entre 2960 y 2920 cm^{-1} , relacionadas con las vibraciones de estiramiento de los grupos CH_2 .

Se esperan, como antes, dos conjuntos de vibraciones de estiramiento del grupo carboxilato. Para el COO^- monodentado se asigna ν_{as} en 1605 (IR) y 1595 (Ra) cm^{-1} y ν_{s} en 1385 (IR) y 1382 (Ra) cm^{-1} . En el caso del COO^- puente, ν_{as} aparece en 1575 (IR) y 1565 (Ra) cm^{-1} y ν_{s} en 1401 (IR) y 1416 (Ra) cm^{-1} .

Nuevamente, y de acuerdo con lo establecido⁸, la diferencia de energía entre las vibraciones simétrica y antisimétrica ($\Delta\nu$), es mayor para el grupo monodentado (220 cm^{-1}) que para el grupo puente (174 cm^{-1}).

Con respecto a las vibraciones metal-ligando, solo se puede asignar tentativamente uno de los estiramientos Cu-N. Esta banda, ubicada en 467 cm^{-1} en IR y 470 cm^{-1} en Raman, se encuentra en la misma región en la que usualmente se observa esta vibración en complejos de Cu(II) con aminoácidos^{10,11}, amoníaco y etilendiamina⁸.

EDTA	CuZn[EDTA].6H ₂ O		Asignación
	IR	Raman	
	1702 h 1683 d 1665 h		
1674 f			$\nu(\text{C=O})$
	1626 h		
1623mf			$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ libre
	1605 mf	1595 m	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ monodentado
	1575 h	1565 m	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ puente
1477 f	1435 h	1435 m	$\delta(\text{CH}_2)$
1413 h			$\nu(\text{C-O})$
	1401 f	1416 f	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ puente
1394 mf			$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
	1385 f	1382 mf	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ monodentado
1358 f		1341 m	$\delta(\text{CH}_2)$
1315 f	1319 f	1305 f	$\delta(\text{CH}_2) + \nu(\text{C-CO}_2)$
1287 m	1268 d	1270 h	$\delta(\text{CH}_2)$
1223 m		1248 d	
	1227 d	1234 m	
1191 m	1195 d	1138 f	$\nu(\text{CNC})$
	1107 m	1060 d	
1054 m	1080 m	1045 d	$\nu(\text{CN})$
1017 m	1000 md		
955 m	970 d	985 d	
920 f	927 m	934 m	$\nu(\text{CC})$
899 f	867 d	876 mf	
814 f	812 d	810 d	
707 mf	733 m	761 d	$\rho(\text{CH}_2)$
	667 d	704 m	
655 f	635 d	615 md	$\rho(\text{H}_2\text{O}) ?$
605 h	600 h		
	577 d 525 md	572 mf 538 mf	CuN_2O_4
548 f			
	467 d	470 f	$\nu(\text{Cu-N})$
442 m 392 m 346 d	391 d	395 d	

Tabla 4: Espectros vibracionales del EDTA y del edrato de cobre y zinc:
posición y asignación de las bandas.

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Con el fin de analizar las características farmacológicas de los tres compuestos estudiados en este capítulo, se realizaron pruebas de disolución similares a las ya mencionadas en el caso de los compuestos de magnesio y los de litio.

Para estos ensayos se utilizaron muestras que contenían aproximadamente 3 mg de cobre, valor que corresponde al límite superior de la dosis diaria recomendada de este metal, en un humano adulto normal. Las cantidades correspondientes de cada compuesto fueron: 25 mg de $[\text{CuMg}(\text{L-Glu})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 20 mg de $\text{MgCu}[\text{EDTA}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y 20 mg de $\text{ZnCu}[\text{EDTA}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Las soluciones se prepararon de acuerdo a lo establecido por la U.S.P. XXII²⁵, lo mismo que las técnicas, procedimientos y equipo utilizado. Para los ensayos de disolución el tiempo máximo establecido es de 30 minutos y el medio utilizado puede ser fluido gástrico simulado o una solución de ácido clorhídrico 0,1 N.

DISOLUCIÓN EN FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO

Las dosis pesadas de cada compuesto se colocaron separadamente en un recipiente que contenía 900 mL de la solución, de acuerdo con el procedimiento indicado en la Parte Experimental.

En el caso de la muestra de glutamato de cobre y magnesio, en menos de un minuto se obtuvo una solución completamente clara. Para los dos complejos con EDTA fueron necesarios dos minutos para la disolución total de la muestra. Estos ensayos se repitieron dos veces, observándose en todos los casos un comportamiento similar. Este test confirma una adecuada disolución de los complejos en el jugo gástrico.

DISOLUCIÓN EN HCl 0,1 N

Con las mismas cantidades de muestra que en el caso anterior, se procedió a repetir el ensayo, pero en esta oportunidad, con HCl 0,1 N, el cual simula el pH estomacal. Los edatos también necesitaron más tiempo para disolverse en este medio, obteniéndose una solución

²⁵ U. S. Pharmacopeia, XXII ed., U.S.P. Inc., Rockville, MD, USA, (1990).

clara a los 3 minutos, mientras que el glutamato completó el proceso en menos de un minuto al igual que en fluido gástrico simulado.

Estos resultados confirman una rápida liberación de los cationes metálicos y muestran que los tres compuestos son potencialmente útiles para la suplementación de cobre. Los complejos podrían ser utilizados como parte de mezclas de sólidos de micronutrientes, en forma de soluciones acuosas o como solución inyectable.

Los compuestos investigados también resultarían útiles para suplementar pequeñas cantidades de Mg(II) y de Zn(II) en cada dosis administrada. Para humanos adultos, los requerimientos de estos dos elementos son del orden de 300 mg/día (Mg(II))^{26,27} y 12-15 mg/día (Zn(II))²⁶. Para animales estas dosis están comprendidas entre 10-15 mg/Kg (Mg(II))^{26,27} y 20-40 mg/Kg (Zn(II))²⁶. En la Tabla 4 se presentan las cantidades disponibles de cada uno de los dos metales, relacionadas con las dosis correspondientes de cobre. Como se puede ver, dichas cantidades resultan mucho menores a lo requerido. No obstante, estos compuestos podrían seleccionarse para mejorar los niveles de magnesio o de zinc, simultáneamente con la suplementación de cobre, de acuerdo a las necesidades de cada caso en particular.

	Requerimientos mínimos de Cu(II) para humanos y animales	Cantidades de los complejos a suministrar para cubrir los niveles mínimos de cobre			Cantidad suministrada simultáneamente de Mg(II) o Zn(II)
		[CuMg(L-Glu) ₂ (H ₂ O) ₃]	MgCu[EDTA]	ZnCu[EDTA]	Mg(II) / Zn(II)
Humanos	2 mg/día	14,8	15,2	16,5	0,76 0,76 / 2,05 mg
Animales	7 mg/Kg	52,0	53,3	57,8	2,67 2,68 / 7,20 mg

Tabla 4: Cantidades a suministrar de los complejos y sus correspondientes niveles de cada metal.

²⁶ McDowell, L.R., *Minerals in Animal and Human Nutrition*, Academic Press, San Diego, 1992.

²⁷ Meyer, H. y Zentek, J., en *Metal Ions in Biological Systems* (H. Siegel and A. Siegel, Eds.) Vol. 26, pp 57-83, M Dekker, New York, 1991.

Capítulo 5

SELENITOS METÁLICOS



Selenito ácido de magnesio

Selenito ácido de cobre

Selenito ácido de zinc

INTRODUCCIÓN

EL SELENIO EN SU ENTORNO NATURAL

El selenio fue descubierto en forma accidental por el químico sueco Berzelius en 1818. Su nombre le fue dado por *Selene*, diosa griega de la luna, debido a su analogía con el previamente descubierto telurio (de *Tellus* = tierra). Al igual que el cuerpo celeste que le dio el nombre, este elemento muestra al Hombre dos caras, una oscura y la otra brillante. Por un lado es un tóxico poderoso y por el otro se ha revelado como uno de los elementos traza esenciales, sin cuya participación en los procesos metabólicos, los seres humanos no podrían sobrevivir¹.

¹ Baran, E. J., *Ciencia Investig*, **50**, 39, (1997).

El selenio se presenta en la naturaleza como impurezas, en la forma de seleniuro ($\text{Se}^{=}$), en los minerales de los sulfuros metálicos. Se recupera de los polvos de las cámaras de combustión de los compuestos de azufre, en especial los de plata y oro y de las cámaras de plomo en la industria del ácido sulfúrico². También se obtiene de los barros anódicos que se forman en las celdas electrolíticas de refinado de cobre.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS GENERALES

A pesar de la similitud en sus propiedades químicas y físicas, el selenio y el azufre no pueden sustituirse mutuamente *in vivo*. Esto podría atribuirse al diferente comportamiento redox de sus estados de oxidación más importantes. Así, mientras que en el $\text{SO}_3^{=}$ el azufre (IV) tiene una fuerte tendencia a oxidarse, en el $\text{SeO}_4^{=}$ el selenio (VI) tiende a reducirse, tendencia que también se observa en los seres vivos: los compuestos de selenio tienden a reducirse mientras que los de azufre tienden a oxidarse³.

Por otro lado, y a pesar de que los oxoácidos de azufre y selenio tienen estructuras y fuerzas ácidas similares, el H_2Se es un ácido mucho más fuerte que el H_2S . Esta diferencia es, seguramente, muy importante en el comportamiento de restos $-\text{SH}$ y $-\text{SeH}$ en residuos de aminoácidos y proteínas, y determina que, a pH fisiológico, el grupo sulfhidrilo permanezca protonado, mientras que el selenohidrilo esté disociado prácticamente en forma total⁴.

EL SELENIO Y LOS SERES VIVOS

Tradicionalmente, el selenio fue considerado como un elemento altamente tóxico. En el libro de los viajes de Marco Polo (siglo XIII), se describe una enfermedad que afectaba a los animales de carga, al alimentarse con ciertas plantas venenosas de los desiertos chinos. Síntomas idénticos, se detallan en reportes de la caballería estadounidense durante la conquista del Oeste (siglo XIX). Hoy se sabe que algunas plantas, por ejemplo las que pertenecen a la especie *Astragalus*, son capaces de incorporar cantidades importantes de selenio¹. Las bases bioquímicas de la toxicidad de este elemento no están todavía claramente establecidas.

² Cotton, F. A. y Wilkinson, G., *Química Inorgánica Avanzada*, Cuarta Edición, Limusa Noriega Editores, Mexico, 1996.

³ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

⁴ Shamberger, R.J., *Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements*, E. Frieden Ed. Plenum Press, New York, 1984.

Recién a partir de la segunda mitad del siglo XX se reunieron evidencias suficientes como para demostrar que el selenio era un micronutriente esencial, reconociéndose además diversas enfermedades y desórdenes fisiológicos asociados con su deficiencia. Dos enfermedades endémicas claramente relacionadas con esto son la enfermedad de Keshan, una cardiomiopatía que afecta fundamentalmente a la población infantil, y que frecuentemente lleva a la muerte y el mal de Kashin y Beck que ocasiona desórdenes graves en el desarrollo óseo, produciendo deformaciones en las articulaciones y generando debilitamiento muscular. Estas enfermedades se manifiestan en regiones pobres en selenio y se pueden controlar y revertir mediante la suplementación de este elemento. Asimismo, otros desórdenes fisiológicos, comunes en aves de corral y mamíferos, también se han podido mantener bajo control, suplementando con selenio la alimentación de estos animales³.

Según las evidencias acumuladas, el rol biológico del selenio en organismos superiores sería similar al papel que desempeña la vitamina E, es decir, que participaría en sistemas de protección contra los procesos oxidativos producidos por radicales libres y/o peróxidos. Hasta el presente, el sistema enzimático dependiente de selenio mejor caracterizado en mamíferos es la glutatión-peroxidasa. En esta enzima el selenio está presente como selenocisteína (Figura 1), un aminoácido similar a la cisteína, en la que el átomo de azufre está reemplazado por uno de selenio. La glutatión-peroxidasa es capaz de catalizar la reducción de una amplia variedad de peróxidos orgánicos, además del agua oxigenada³, utilizando al glutatión reducido como sustrato.

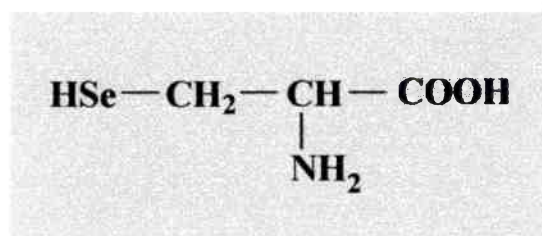


Figura 1. Esquema de la selenocisteína

FARMACOLOGÍA DEL SELENIO

La enfermedad de Keshan, mencionada anteriormente, pudo revertirse casi por completo suplementando selenio mediante el agregado de selenito de sodio a la sal de mesa. Asimismo, en varios países se ha autorizado la adición de compuestos inorgánicos de selenio (selenito o selenato de sodio) a los alimentos de animales, con lo cual se han mejorado los niveles de selenio en la población que consume carne de estos animales.

En farmacología humana, la suplementación de selenio se realiza habitualmente tanto a través de compuestos inorgánicos (SeO_2 , Na_2SeO_3 , Na_2SeO_4) como orgánicos (selenometionina, levaduras desarrolladas en caldos de cultivo ricos en selenio)⁴.

Este elemento ha sido reconocido como un agente anticancerígeno de amplio espectro, incluso se lo ha llegado a considerar como el primer sistema quimioterapéutico anticancerígeno moderno⁵. Además, recientemente se ha demostrado que pacientes afectados por SIDA presentan deficiencia de selenio en plasma y eritrocitos, así como una marcada disminución de la actividad de la enzima glutatión-peroxidasa⁶. Algunos autores consideran al selenio como esencial para el mantenimiento de la respuesta inmune y sugieren que su suplementación tendría efectos benéficos en el tratamiento de esta enfermedad⁷.

En este capítulo se caracterizaron algunos selenitos ácidos de metales de transición, que aparecen como potencialmente adecuados para la suplementación de selenio.

⁵ Pung, A., Mei, Z. Y Yu, S.Y., *Biol. Trace Elem. Res.*, **14**, 1, (1987).

⁶ Dworkin, B.M., Rosenthal, W.S., Wormser, G.P. Weiss, C., Nunez, M., Loline, C. y Herp, A., *Biol. Trace Elem. Res.*, **15**, 167, (1988).

⁷ Olmsted, L., Schrauzer, G.N., Flores-Arce, M. Dowd, J., *Biol. Trace Elem. Res.*, **20**, 59, (1989).

SELENITOS METÁLICOS

El ácido selenioso, H_2SeO_3 , aunque eflorescente, se puede aislar; está formado por láminas de grupos SeO_3 piramidales, conectados por enlaces por puente de hidrógeno. El ácido y sus sales son agentes oxidantes moderadamente fuertes ($E^\circ = 0,74 \text{ v}$). Los espectros Raman de soluciones acuosas de este compuesto muestran que la disociación es despreciable, mientras que en soluciones semi y totalmente neutras se forman los iones piramidales $\text{SeO}_2(\text{OH})^-$ y $\text{SeO}_3^{=}$, cuyas sales se pueden aislar².

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

SELENITO ÁCIDO DE MAGNESIO

Para obtener el compuesto se prepararon 100 mL de una solución aproximadamente 2 M en ácido selenioso (H_2SO_3), a la cual se le agregó óxido de magnesio (MgO) en ligero defecto respecto de la cantidad estequiométrica. La solución se agitó vigorosamente hasta que quedó perfectamente transparente; se filtró para eliminar impurezas y se la dejó en reposo a temperatura ambiente. Al cabo de una semana, se formaron cristales transparentes, los cuales se separaron por filtración, se lavaron con pequeñas porciones de etanol frío y finalmente se secaron al aire, a temperatura ambiente.

SELENITO ÁCIDO DE COBRE

El $\text{Cu}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se preparó según la técnica reportada por Lafront y Trombè⁸, haciendo reaccionar soluciones acuosas de nitrato de cobre y ácido selenioso y acidificando la mezcla resultante con HNO_3 hasta $\text{pH} = 1,5$. Luego de unas pocas horas, se formaron cristales azules, los cuales se filtraron para separar de las aguas madres, se lavaron y se secaron al aire.

⁸ Lafront, A.M. y Trombè, J.C., *Inorg. Chim. Acta*, **234**, 19, (1995).

SELENITO ÁCIDO DE ZINC

Para obtener este compuesto se preparó una solución acuosa de ácido selenioso (13 g en 10 mL de agua) a la cual se le agregó 1 g de ZnO con agitación⁹. La mezcla resultante, inicialmente turbia, se fue aclarando y hasta que finalmente formó un abundante precipitado blanco. El sólido se separó por filtración y la solución límpida se dejó en reposo al aire. Al cabo de dos semanas se formaron abundantes cristales transparentes.

ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS

Los tres compuestos se caracterizaron mediante difracción de rayos X. Los difractogramas obtenidos se compararon con los teóricos, generados mediante el programa POWDERCELL¹⁰ utilizando los parámetros cristalinos conocidos^{8,9}.

El $\text{Mg}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ cristaliza en el grupo espacial monoclinico C2/c con $Z = 4$ como lo reportan Engelen y colaboradores⁹. Otro estudio cristalográfico¹¹ informa un grupo espacial diferente (I2/a), pero ese dato, junto con los parámetros cristalinos, no concuerdan con los del producto obtenido. El selenito ácido de cobre cristaliza en el grupo espacial monoclinico $\text{P}2_1/\text{c}$ con $Z = 2^8$ y el $\text{Zn}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ cristaliza en el grupo espacial monoclinico C2/c con $Z = 4^9$.

En los tres compuestos, el catión metálico divalente presenta un entorno octaédrico distorsionado $\text{M}^{\text{II}}\text{O}_6$, formado por cuatro átomos de oxígeno coplanares de grupos SeO_3H y dos átomos de oxígeno de dos moléculas de agua ubicadas en posición trans (Figura 2). Estos bloques están unidos a otras unidades similares por puentes formados por átomos de selenio, generando una estructura extendida en láminas, estabilizada por puentes de hidrógeno múltiples, que involucran el grupo $-\text{OH}$ unido al selenio, las moléculas de agua enlazadas al $\text{M}(\text{II})$ y, en el caso del magnesio y del zinc, las moléculas de agua de cristalización^{8,9}.

⁹ Engelen, B., Boldt, K., Unterderweide, K., y Bäumer, U., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **621**, 331, (1995).

¹⁰ Kraus, W. y Nolze, G., *J. Appl. Crystallog.* **29**, 301, (1996).

¹¹ Micka, Z., Nemec, I., Vojtisek, P. y Ondráček, J., *J. Solid State Chem.*, **122**, 338, (1996).

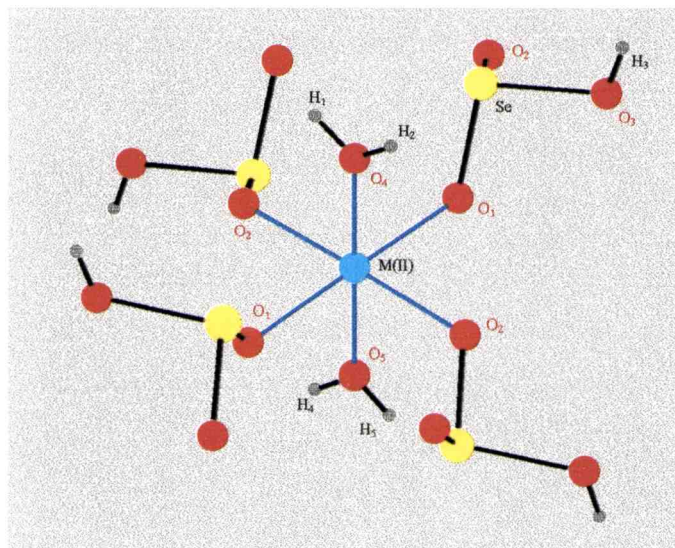


Figura 2: Estructura cristalina de $M(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: esfera de coordinación del $M(\text{II})$.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

En las Figuras 3 y 4 se muestran los espectros infrarrojos del ácido selenioso y de los complejos respectivamente. La posición de las bandas para todos los compuestos se encuentra detallada, junto con su asignación, en la Tabla 1.

ESPECTRO INFRARROJO DEL ÁCIDO SELENIOSO

El espectro infrarrojo del ácido selenioso se puede analizar teniendo en cuenta que esta molécula, de geometría piramidal asimétrica, posee simetría C_s .

La banda ancha centrada en 2950 cm^{-1} correspondería a $\nu(\text{OH})$ del agua, debido a que como este compuesto es sumamente higroscópico, resulta muy difícil eliminar toda la humedad presente. La vibración de los OH relacionada con los grupos Se-OH aparece algo ensanchada, en 2285 cm^{-1} .

El multiplete que se observa entre 1200 y 1000 cm^{-1} estaría originado en las deformaciones del grupo Se-OH.

El estiramiento del enlace Se-O se manifiesta en la banda intensa que aparece en 863 cm^{-1} y en el hombro en 710 cm^{-1} , estos modos de vibración son comúnmente denominados ν_1 y ν_2 ¹². Por otro lado, la banda ubicada en 665 cm^{-1} corresponde al estiramiento del enlace Se-OH (ν_5).

La señal aguda y de mediana intensidad situada en 410 cm^{-1} se asigna a la deformación simétrica O-Se-OH. La deformación asimétrica de este grupo y la correspondiente al grupo HO-Se-OH están fuera del rango analizado.

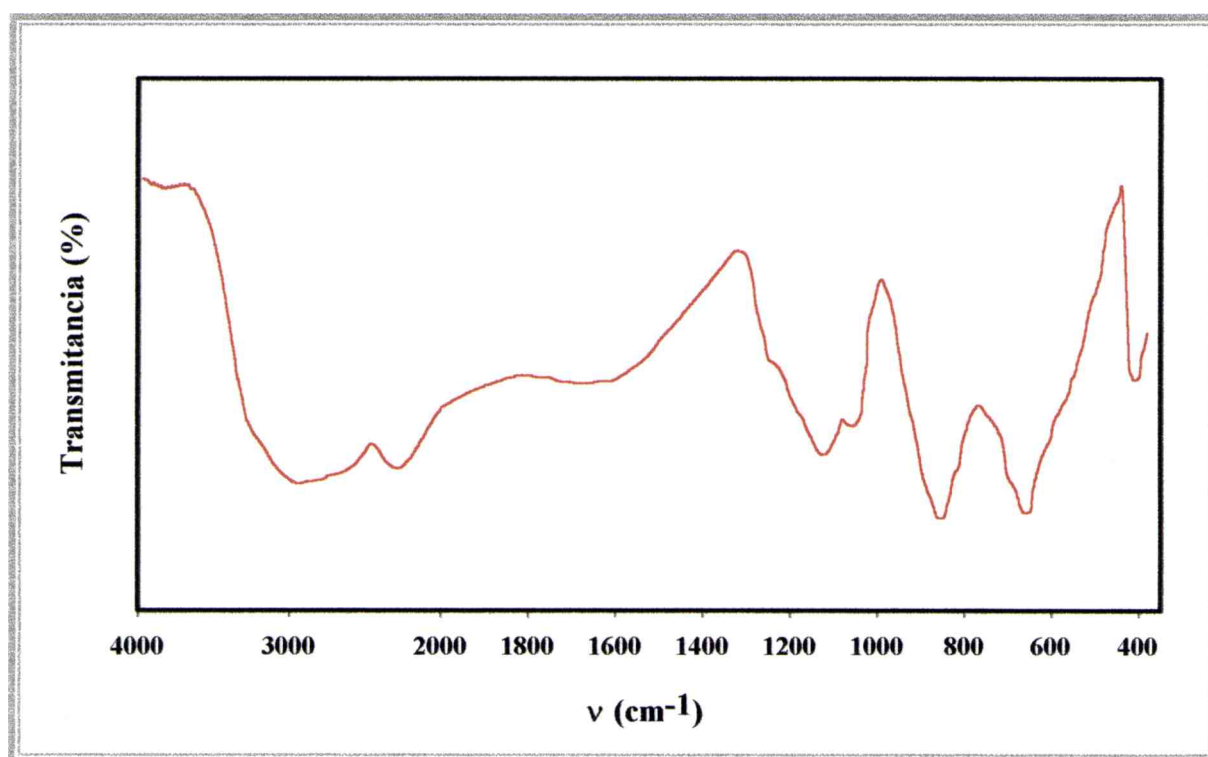


Figura 3: Espectro infrarrojo del ácido selenioso en la región de 4000 a 400 cm^{-1} .

¹² Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

ESPECTROS INFRARROJOS DE LOS COMPUESTOS

La asignación de los espectros de los compuestos se realizó teniendo en cuenta bibliografía general^{13,14} y los trabajos de Simon y Paetzold^{15,16}.

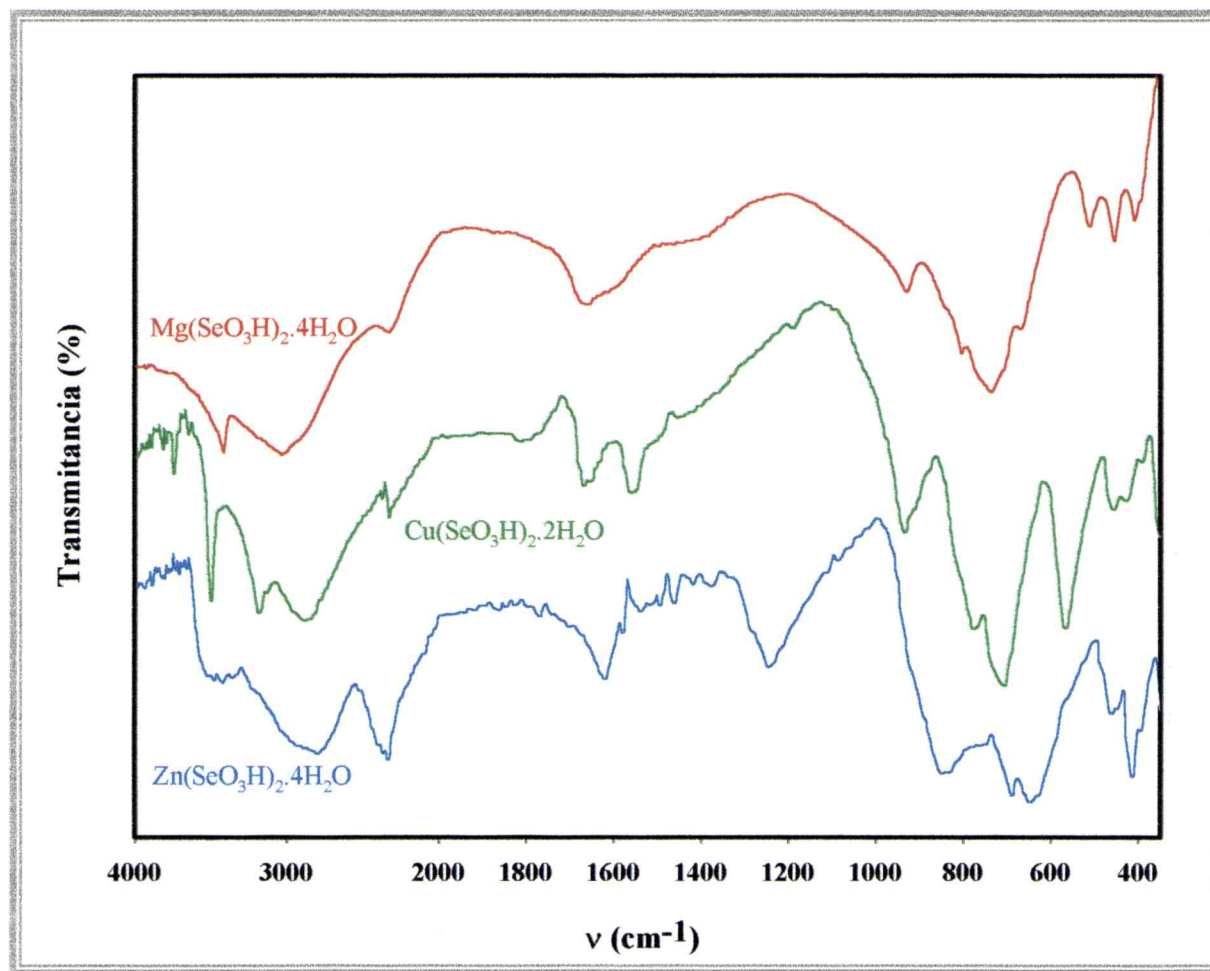


Figura 4: Espectro infrarrojo de los selenitos ácidos de magnesio, de cobre y de zinc en la región de 4000 a 250 cm⁻¹.

¹³ Siebert, H., *Anwendungen der Schwingungsspektroskopie in der Anorganischen Chemie*, Springer, Berlin, 1966.

¹⁴ Ross, S.D., *Inorganic Infrared and Raman Spectra*, McGraw Hill, London, 1972.

¹⁵ Simon, A. y Paetzold, R., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **301**, 246, (1959).

¹⁶ Simon, A. y Paetzold, R., *Z. Elektrochem.*, **64**, 209, (1960).

Una de las bandas de estiramiento de los O-H del agua aparece como una absorción muy ancha, sugiriendo la superposición de diferentes componentes. La posición de esta banda indica la existencia de diferentes enlaces por puente de hidrógeno, de fuerza media¹³, lo cual coincide con los datos estructurales^{8,9}. El modo $\delta(\text{H}_2\text{O})$ presenta estructura de doblete, concordando con la participación del agua en enlaces por puente de hidrógeno de distinto tipo.

La banda asignada al estiramiento del enlace O-H del grupo Se-OH, también se encuentra algo ensanchada. Este comportamiento coincide con el de otras sales de ácidos como hidrógeno fosfatos, arseniatos, sulfatos y selenatos, cuyos espectros IR usualmente exhiben bandas de estructura múltiple para esta vibración^{9,17}. Normalmente, estas bandas se pueden ver claramente en los espectros IR a baja temperatura.

La deformación en el plano $\delta(\text{Se-OH})$, se identifica como una banda muy débil tanto en el caso de la sal de cobre (1180 cm^{-1}) como en la de zinc (1115 cm^{-1}) y no se observa en el compuesto de magnesio. Usualmente, esta banda presenta una gran diferencia de intensidades en diferentes compuestos del mismo tipo¹⁷. Por el contrario, la deformación fuera del plano $\gamma(\text{OH})$ de este mismo grupo, se puede identificar, claramente, en los tres compuestos.

De los modos de deformación tipo “rocking” del agua, se puede asignar tentativamente solo uno de ellos en cada compuesto. Una de las componentes del doblete en $458/431\text{ cm}^{-1}$ en el $\text{Cu}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y en $463/445\text{ cm}^{-1}$ en el $\text{Zn}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ eventualmente correspondería también, a un modo vibracional de este tipo.

La asignación de los modos de deformación, $\delta(\text{SeO}_2)$, aunque se ubica en los rangos usuales, se realizó de manera tentativa debido a que no es posible identificarlos con certeza.

¹⁷ Unterderweide, K., Engelen, B. y Boldt, K., *J. Mol. Struct.*, **322**, 233, (1994).

Ácido Selenioso	Mg(SeO ₃ H) ₂ ·4H ₂ O	Cu(SeO ₃ H) ₂ ·2H ₂ O	Zn(SeO ₃ H) ₂ ·4H ₂ O	Asignación
2950 f, ma	3425 f	3497 mf 3184 f	3466 f, a	v(OH) (H ₂ O)
	3047 f, a	2870 f, a	2839 f, a	
2285 f, a	2336 m	2368 m	2360 f	v(OH) (Se-OH)
	1666 m 1604 h	1650 m 1552 m	1611 m 1548 m	δ(H ₂ O)
			1278 h 1235 f	
1193 h 1133 f 1062		1180 md	1115 md	δ(Se-OH) (en el plano)
	933 d	933 m	900 h	γ(OH) (fuera del plano)
863 mf			830 mf	v(Se-O)
	808 d	776 m	760 d	v _s (SeO ₂)
	739 mf	713 mf	681 f	v _{as} (SeO ₂)
710 h				v(Se-O)
665 mf	656 d	564 f	640 mf 550 h	v(Se-OH)
	515 m			ρ(H ₂ O)
	457 m	458 m 431 m	463 m 445 m	δ _s (SeO ₂)
	413 m	391 d	412 d	δ _{as} (SeO ₂)
		348 f	341 m	ρ(H ₂ O)
410 m				δ _s (O-Se-OH)
	265 mf	270 mf	265 m	δ _s (SeO ₂)

Tabla 1: Espectro infrarrojo del ácido selenioso y de los selenitos ácidos de magnesio, de cobre y de zinc: Posición y asignación de las bandas.

ANÁLISIS TÉRMICO DE LOS COMPUESTOS

Mg(SeO₃H)₂·4H₂O

El termograma del compuesto se muestra en la Figura 5. Como se observa, la descomposición ocurre en cuatro pasos bien definidos, pudiendo esquematizarse mediante los siguientes eventos (entre paréntesis se indican las pérdidas de peso teóricas):

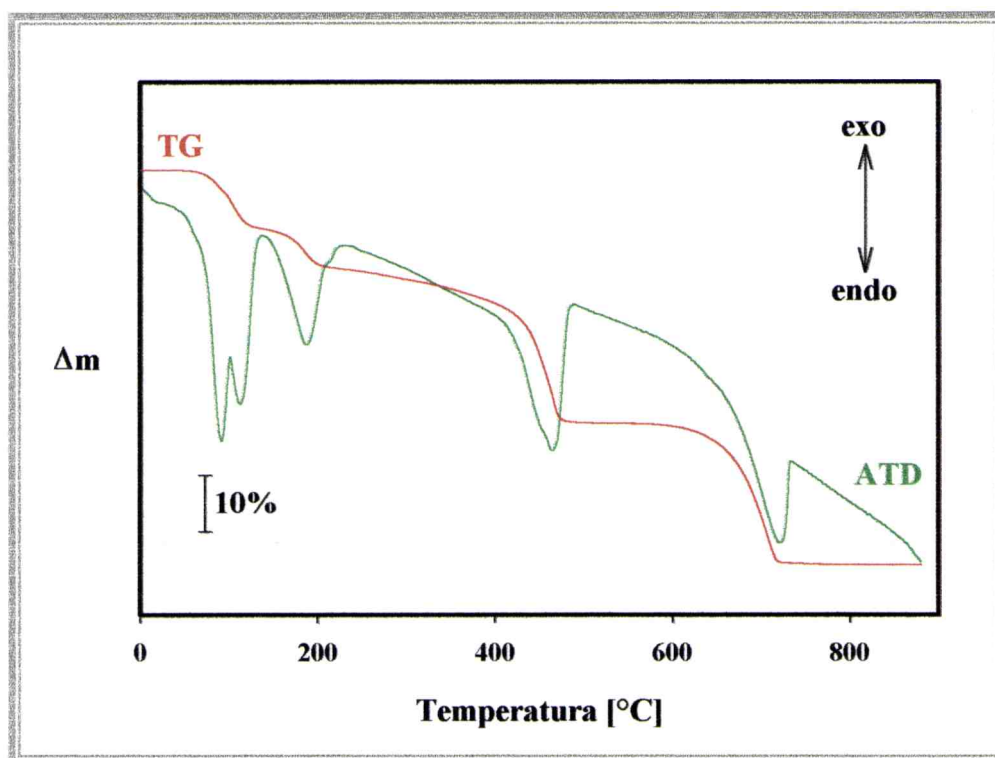
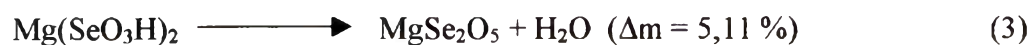


Figura 5: Diagrama de descomposición térmica del $\text{Mg}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Para los tres primeros pasos experimentales, las pérdidas de peso observadas fueron 13,05, 9,04 y 35,00 %. La pérdida total (57,09 %) concuerda con la suma de los valores de los pasos teóricos 1-4 (57,05 %), sugiriendo que uno o más de los pasos propuestos podrían estar superpuestos. Esta suposición se confirma por el comportamiento del ATD, en el cual se observa un primer doblete endotérmico a 107/127 °C, seguramente relacionado con los pasos (1) y (2), seguido por otro pico endotérmico localizado en 203 °C, relacionado con el tercer paso. El pico ancho centrado en 478 °C correspondería al proceso (4). Esto significa que las

dos moléculas de agua de cristalización y las dos moléculas ligadas al metal, se eliminan consecutivamente sin una clara separación, cubriendo los dos primeros pasos observados en el termograma y, parcialmente, el comienzo del tercero. La pérdida del agua generada intramolecularmente y del SeO_2 (teóricamente pasos (3) y (4)) también sucede en esta tercera etapa. La última pérdida de peso experimental (31,50 %) coincide exactamente con el valor esperado y está relacionada con el último pico endotérmico del ATD a 736 °C.

El diagrama del ATD muestra un hombro débil en aproximadamente 570 °C, el cual, probablemente, estaría relacionado con una transición de fase del MgSeO_3 anhidro, el cual es estable entre 500 y 650 °C.

La pérdida total de masa observada (88,59 %) coincide perfectamente con el valor teórico (88,55 %) y la generación de MgO como residuo sólido final se confirmó mediante espectroscopía infrarroja.

Finalmente, debe mencionarse que si bien recientemente se reportó la síntesis y caracterización estructural del $\text{Mg}(\text{SeO}_3\text{H})_2$ ¹⁸, el estudio termogravimétrico realizado no revela la generación de esta especie anhidra, en ninguno de los sucesivos pasos de descomposición. Esto indicaría que en la síntesis de esta nueva especie no puede emplearse su sal hidratada como precursor.

$\text{Cu}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

El análisis térmico de este compuesto ha sido investigado anteriormente⁸. El mismo resulta similar, pero no idéntico, al de la sal de magnesio. En este caso, se evidencian cinco pasos. El agua de coordinación se elimina entre 85 y 95 °C y la generación de CuSe_2O_5 ocurre alrededor de los 200 °C. Este comportamiento es consistente con el análisis realizado para el $\text{Mg}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: si el agua ligada al catión metálico se pierde a temperaturas relativamente bajas, esta pérdida puede suceder en el mismo rango que la de las moléculas de agua de cristalización y, además, este proceso puede estar parcialmente superpuesto con la generación intramolecular de una molécula de agua. Interesantemente, la degradación del CuSe_2O_5 tiene lugar en tres pasos, generando primero CuSeO_3 y luego $\text{Cu}_2\text{O}(\text{SeO}_3)$, el cual finalmente se descompone en CuO entre 550 y 600 °C.

¹⁸ Boldt, K., Engelen, B. y Unterderweide, K., *Acta Crystallog.*, **C53**, 666, (1997).

Zn(SeO₃H)₂.4H₂O

Las curvas de TG y ATD de este compuesto⁹ indican que la descomposición térmica lleva a la formación directa de ZnSe₂O₅. No obstante, los espectros Raman con calentamiento, bajo condiciones cuasi-estáticas, muestran la formación del selenito ácido anhidro como intermediario.

ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Con el fin de analizar las características farmacológicas de los tres compuestos estudiados, se realizaron pruebas de disolución similares a las ya mencionadas capítulos anteriores.

El límite inferior de la dosis de selenio en un humano adulto es de 50 µg por día, lo que correspondería a la administración de aproximadamente 0,12 mg de los compuestos estudiados. Con el objeto de minimizar errores, en los ensayos realizados se utilizó diez veces esa cantidad. Las soluciones se prepararon de acuerdo con lo establecido por la U.S.P. XXII¹⁹, lo mismo que las técnicas, procedimiento y equipo utilizado. Para los ensayos el tiempo máximo establecido es de 30 minutos y el medio utilizado puede ser fluido gástrico simulado o una solución de ácido clorhídrico 0,1 N.

DISOLUCIÓN EN FLUIDO GÁSTRICO SIMULADO

Se prepararon muestras de 1,2 mg de cada uno de los compuestos, cada una de las cuales se colocó en un vaso de precipitados que contenía 900 mL de fluido gástrico simulado, de acuerdo con el procedimiento indicado en la Parte Experimental.

En el caso del Mg(SeO₃H)₂.4H₂O, al cabo de 2 minutos la solución resultó transparente, para el Zn(SeO₃H)₂.4H₂O fueron necesarios 12 minutos para la disolución total mientras que para el Cu(SeO₃H)₂.2H₂O sólo después de 20 minutos se observó una solución completamente clara.

¹⁹ U. S. Pharmacopeia, XXII ed., U.S.P. Inc., Rockville, MD, USA, (1990).

DISOLUCIÓN EN HCl 0,1 N

Con las mismas cantidades de muestra que en el caso anterior, se procedió a repetir los ensayos, pero en esta oportunidad, con HCl 0,1 N. Los tiempos de disolución, obtenidos de dos experimentos independientes para cada compuesto, fueron idénticos a los anteriores.

Estos ensayos muestran que los compuestos liberan rápidamente el selenio y el metal divalente, resultando potencialmente aptos para la suplementación de selenio. Estos selenitos ácidos podrían ser utilizados como parte de mezclas sólidas de micronutrientes, en forma de soluciones acuosas o como solución inyectable.

Los compuestos investigados también serían útiles para suplementar pequeñas cantidades de Mg(II), Cu(II) y Zn(II) con cada dosis de selenio administrada. Para humanos adultos, los requerimientos de estos elementos están en el orden de 300 mg/día de Mg(II)^{20,21}, 1,5-3 mg/día de Cu(II)²⁰ y 12-15 mg/día de Zn(II)²⁰. Para animales las dosis son entre 10-15 mg/Kg de Mg(II)^{20,21}, 6-8 mg/Kg de Cu(II)²⁰ y 20-40 mg/Kg de Zn(II)²⁰.

En la Tabla 2 se muestran las cantidades disponibles de cada uno de los metales, en las dosis correspondientes a la suplementación de selenio. Si bien, la cantidad de cada uno de ellos es bastante menor que los requerimientos mínimos, los compuestos podrían ser seleccionados para mejorar, simultáneamente con la suplementación de selenio, los niveles de magnesio, cobre o zinc, según las necesidades de cada caso en particular.

	a	b			c		
	Se	Mg(SeO ₃ H) ₂ ·4H ₂ O	Cu(SeO ₃ H) ₂ ·2H ₂ O	Zn(SeO ₃ H) ₂ ·4H ₂ O	Mg(II)	Cu(II)	Zn(II)
Humanos	50 µg/día	0,12 mg	0,12 mg	0,12 mg	8,3 µg	21 µg	20 µg
Animales	0,1 mg/Kg	0,22 mg	0,22 mg	0,22 mg	15 µg	40 µg	37 µg

(a) requerimientos mínimos de Se en humanos y animales; (b) cantidades de las sales que se debe suministrar para cubrir los niveles mínimos de Se; (c) cantidad del M(II) suministrada simultáneamente.

Tabla 2: Dosis indicadas de los compuestos para suplementar selenio.

²⁰ McDowell, L.R., *Minerals in Animal and Human Nutrition*, Academic Press, San Diego, 1992.

²¹ Meyer, H. y Zentek, J., *Metal Ions in Biological System*, (H. Sigel y A. Sigel, Eds) M Dekker, New York, Vol 26, p. 57, 1991.

Capítulo 6

PIROGLUTAMATOS METÁLICOS



L-Piroglutamato de zinc

L-Piroglutamato de magnesio

L-Piroglutamato de litio

L-Piroglutamato de calcio

INTRODUCCIÓN

ÁCIDO L-PIROGLUTÁMICO

El ácido L-piroglutámico (L-pGlu), también llamado 5-L-oxoprolina (Figura 1), se obtiene mediante la condensación intramolecular del ácido L-glutámico. Se ha determinado que este aminoácido actúa como componente N-terminal en proteínas, con lo cual su grupo carboxilato, al estar involucrado en el enlace peptídico, no se encuentra disponible como sitio de coordinación¹.

Se ha detectado que este ácido libre es un intermediario en muchas biosíntesis y en el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares.

¹ Kumberger, O., Riede, J. y Schmidbaur, H., *New J. Chem.*, **17**, 257, (1993).

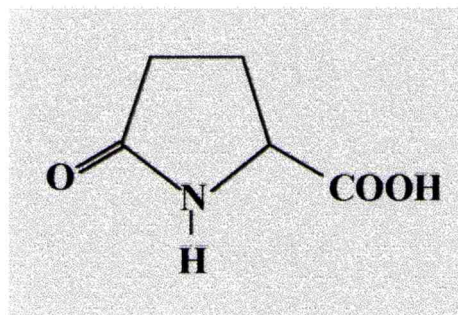


Figura 1: Esquema del ácido L-piroglutámico.

Este compuesto, que ha sido aislado en diferentes tejidos y fluidos de mamíferos, posee actividad ansiolítica y, en determinados animales, este efecto no está asociado con una disminución de la actividad motora. Esta función es estereoespecífica, ya que la forma isomérica D es inactiva².

PIROGLUTAMATOS METÁLICOS

Estos compuestos, también conocidos como pidolatos, son importantes fármacos y componentes de productos cosméticos. Su aplicación está principalmente orientada hacia la suplementación de metales alcalinos y alcalino-térreos, los cuales cumplen un rol esencial en los sistemas biológicos.

Dentro de la composición del factor de humectación natural (natural moisturizing factor, NMF), se ha detectado la existencia de piroglutamato de sodio. Por otro lado, este compuesto, en su forma racémica, es un ingrediente importante en una gran variedad de cosméticos.

La sal de magnesio es una excelente droga para la suplementación de este metal^{3,4,5} y el pidolato de calcio ha sido utilizado en terapias para revertir cuadros de descalcificación^{3,4}.

² Beni, M., Pellegrini-Giampietro, D.E. y Moroni, F., *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **2**, 77, (1988).

³ Krimmer, H.-P., Drauz, K. y Klenk, H., *Chem.-Ztg.*, **114**, 117, (1990).

⁴ Moczar, E., Phan Dinh Tuy, B. y Robert L., *Rheumatologie (Paris)*, **8**, 71, (1979).

⁵ Patente FR 2546064

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

L-PIROGLUTAMATO DE ZINC

Se disolvieron 6,46 g de ácido L-piroglutámico en 50 mL de agua destilada. Luego se agregaron 3 g de carbonato básico de zinc, mientras se agitaba y se calentaba suavemente ($\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$), hasta que cesó el desprendimiento de CO_2 ⁶. La mezcla resultante se filtró y la solución límpida se dejó concentrar lentamente al aire. Al cabo de 15 días se obtuvieron abundantes cristales transparentes.

L-PIROGLUTAMATO DE MAGNESIO

El material de partida para obtener este compuesto es el L-glutamato de magnesio, el cual se preparó como se indica en el capítulo 1 (pag. 38). El procedimiento consiste en una ciclocondensación por calentamiento en vacío. En un balón de 100 mL de capacidad se colocaron aproximadamente 3 g de la sal mencionada. El recipiente se conectó a un rotavapor, se lo calentó en un baño de aceite de silicona a $190\text{ }^{\circ}\text{C}$, manteniendo el vacío durante 45 minutos³. El producto resultó amorfo a los Rayos X.

L-PIROGLUTAMATO DE LITIO

Se preparó una suspensión con 0,66 g (27,55 mmol) de hidróxido de litio y 3,56 g (27,55 mmol) de ácido L-piroglutámico en 25 mL de agua destilada. Esta mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado transparente se concentró en vacío hasta un tercio de su volumen original. Al líquido remanente, se le agregaron lentamente 100 mL de acetona, produciéndose la formación de un abundante precipitado blanco microcristalino. El producto sólido se filtró y se secó en desecador al vacío⁷.

⁶ Yamada, Y., Sakurai, M. y Tsuchita, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 1999, (1966).

⁷ Schmidbaur, H., Kiprof, P., Kumberger, O. y Riede, J., *Chem. Ber.*, **124**, 1083, (1991).

L-PIROGLUTAMATO DE CALCIO

Al igual que el piroglutamato de litio, este compuesto se prepara por neutralización de una solución acuosa del hidróxido del metal con la cantidad estequiométrica del ácido piroglutámico. Para ello, se disolvieron 0,72 g (9,72mmol) de hidróxido de calcio en 25 mL de agua destilada, se le agregaron 2,51 g (19,44 mmol) del ligando y se calentó a reflujo durante dos horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró en rotavapor hasta un tercio del volumen original. Se le agregaron lentamente 100 mL de acetona. El precipitado blanco microcristalino formado se separó por filtración y se secó en desecador al vacío⁷.

ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS

L-PIROGLUTAMATO DE ZINC

El $\text{Zn}(\text{L-pGlu})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ cristaliza en el grupo espacial monoclinico C2, con $Z = 2$. El catión metálico está rodeado por dos oxígenos de moléculas de agua y dos oxígenos de carboxilatos del anión piroglutamato, presentando coordinación tetraédrica (Figura 2)⁸. Las moléculas están unidas por enlaces por puente de hidrógeno, involucrando el grupo NH y todos los átomos de oxígeno, con excepción del O1, del ligando.

L-PIROGLUTAMATO DE MAGNESIO

La estructura cristalina de este compuesto no se conoce aún. La obtención de monocristales, para la determinación de la misma, resultó difícil por su naturaleza altamente higroscópica.

⁸ Schmidbaur, H., Bach, I., Wilkinson, D.L. y Müller, G., *Chem. Ber.*, **121**, 1441, (1988).

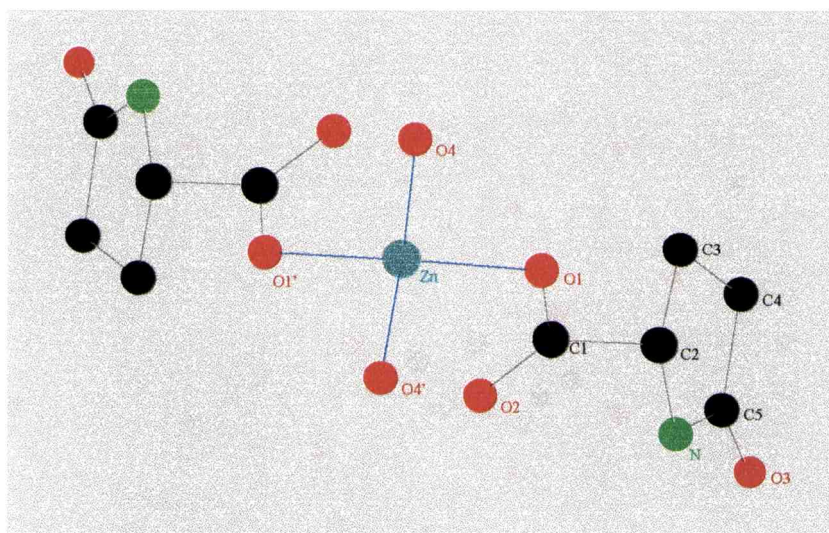


Figura 2: Estructura cristalina de $\text{Zn}(\text{L-pGlu})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: esfera de coordinación del $\text{Zn}(\text{II})$.

L-PIROGLUTAMATO DE LITIO

Los cristales de $\text{Li}(\text{L-pGlu})$ son monocínicos, grupo espacial P2_1 , con dos fórmulas en la celda unidad. Los tres oxígenos del L-piroglutamato están coordinados con centros metálicos. Uno de los átomos de oxígeno del grupo carboxilato está unido exclusivamente a un átomo de litio, mientras que el otro actúa como puente entre dos cationes. Cada $\text{Li}(\text{II})$ se encuentra en el centro de un tetraedro distorsionado, formado por tres oxígenos de diferentes carboxilatos y un oxígeno de amida (Figura 3)⁷.

L-PIROGLUTAMATO DE CALCIO

El $\text{Ca}(\text{L-pGlu})_2$ cristaliza en el grupo espacial ortorrómbico $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}$ con $Z = 4$. El átomo de calcio está ubicado en el centro de un octaedro ligeramente distorsionado. Cada ion $\text{Ca}(\text{II})$ está conectado con otros cuatro centros metálicos a través de cuatro grupos carboxilato. La esfera de coordinación se completa con dos oxígenos de grupos amida. Este compuesto adopta una estructura en capas con anillos de 16 miembros. Estos anillos contienen cuatro átomos de calcio conectados por puentes de aniones piroglutamato (Figura 4)⁷.

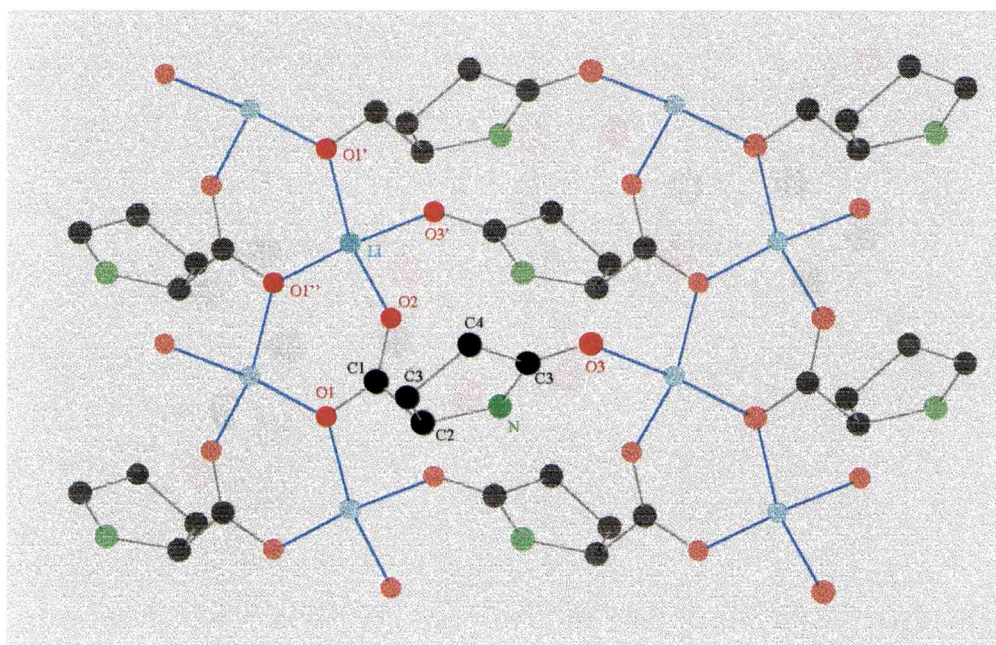


Figura 3: Estructura cristalina del Li(L-pGlu).

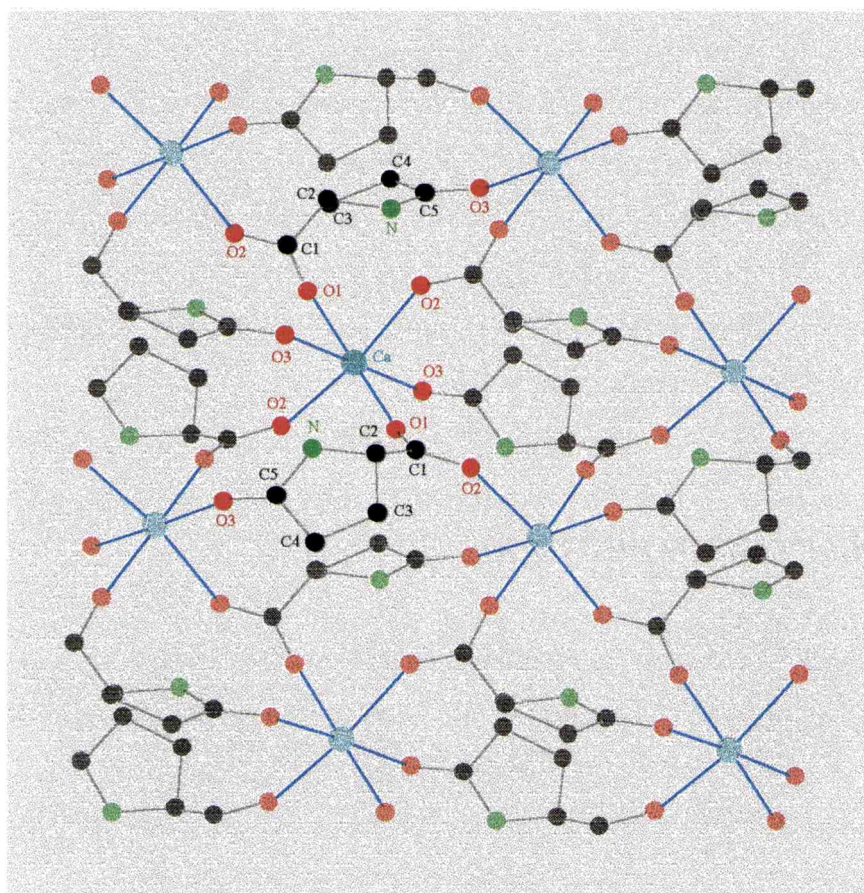


Figura 4: Estructura cristalina del Ca(L-pGlu)₂.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

En las Figuras 5 y 6 se presentan los espectros infrarrojos del ácido L-pirolutámico y de los complejos respectivamente. La posición de las bandas para todos los compuestos se encuentra detallada, junto con su asignación, en la Tabla 2.

ESPECTRO INFRARROJO DEL ÁCIDO L-PIROGLUTÁMICO

La asignación del espectro del ligando está basada en datos bibliográficos generales^{9,10}. En la zona alta del espectro se observan los estiramientos de los enlaces que involucran átomos de hidrógeno, $\nu(\text{NH})$ en 3330 cm^{-1} , $\nu(\text{OH})$ y $\nu(\text{CH}_2)$ en 3012 y 3000 cm^{-1} y $\nu(\text{CH})$ en 2885 cm^{-1} .

Este compuesto posee dos carbonilos diferentes, uno correspondiente al grupo cetónico y el otro al carboxílico. Las vibraciones de estiramiento de estas bandas aparecen separadas; la más alta, en 1718 cm^{-1} se asigna al $\text{C}=\text{O}$ cetónico y la siguiente señal, en 1636 cm^{-1} , al carboxílico. Para el estiramiento del enlace simple $\text{C}-\text{O}$, de la función carboxílica, se puede asignar la banda situada en 1382 cm^{-1} , de intensidad media.

Las bandas de deformación de los grupos metileno, que forman el anillo, se pueden identificar en tres zonas diferentes, de acuerdo al tipo de vibración: el “scissors” en 1444 cm^{-1} , el “twisting” en 1200 cm^{-1} y el “rocking” en 827 cm^{-1} .

Las bandas características correspondientes a la deformación en el plano del grupo CNH (1471 cm^{-1}) y al estiramiento del enlace CN (1331 cm^{-1}) se manifiestan en las zonas esperadas para las amidas en configuración cis. El ácido pirolutámico es una lactama, es decir, una amida cíclica, por lo que los grupos $\text{N}-\text{H}$ y $\text{C}=\text{O}$ están forzados a adoptar una configuración cis.

Con respecto a los modos de vibración del anillo de cinco miembros, la respiración se puede identificar como una banda intensa en 967 cm^{-1} y la deformación, como varias señales en 1045 , 876 y 827 cm^{-1} , en algunos casos, combinada con otros modos.

⁹ Lin-Vien, D.; Colthup, N.B.; Fateley, W.G. y Grasselli, J.D.; *The Handbook of Infrared and Raman Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, Boston, 1991.

¹⁰ Smith, B. *Infrared Spectral Interpretation*; CRC-Press; Boca Raton, 1999.

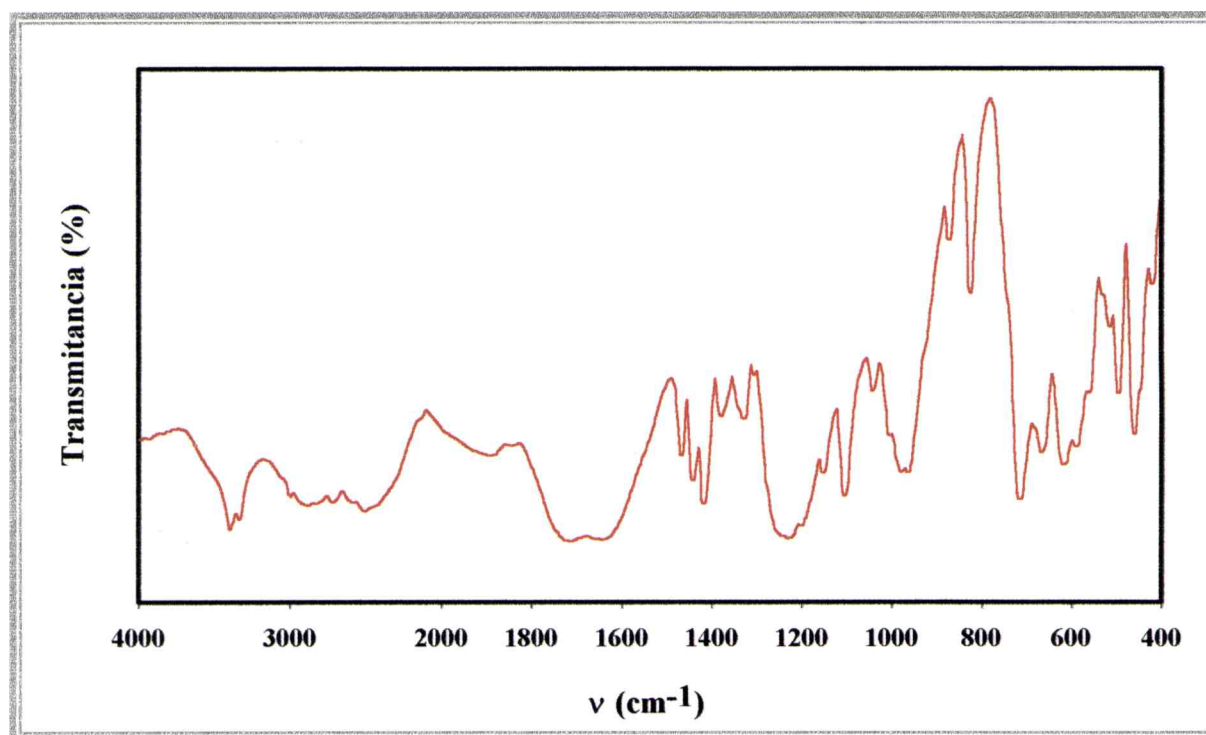


Figura 5: Espectro infrarrojo del ácido L-piroglutámico en la región de 4000 a 400 cm^{-1} .

ESPECTROS INFRARROJOS DE LOS COMPUESTOS

Los espectros infrarrojos de estos cuatro compuestos resultan similares, con excepción de las bandas que involucran a los átomos del ligando enlazados al catión metálico.

Las bandas de estiramiento de los enlaces que involucran átomos de H aparecen en las mismas zonas que en el caso del ligando libre, aunque en algunos casos es difícil identificarlas por su baja intensidad.

Por debajo de los 1700 cm^{-1} , la primer señal que se observa es la llamada banda I de las amidas, perfectamente definida en el caso de los compuestos de magnesio (1684 cm^{-1}), de litio (1669 cm^{-1}) y de calcio (1677 cm^{-1}). Tanto para el ligando libre como para el complejo de zinc, esta banda no se observa, pudiendo encontrarse enmascarada por la que corresponde al estiramiento del carbonilo cetónico.

Con respecto a las bandas de los carbonilos, éstas experimentan corrimientos importantes debido a que la unión metal-ligando ocurre a través de los átomos de oxígeno de estos grupos.

En el Li(L-pGlu) y en el Ca(L-pGlu)_2 la señal asignada al estiramiento del carbonilo cetónico se desplaza hacia menores frecuencias que en el caso del $\text{Zn(L-pGlu)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y del Mg(L-pGlu)_2 . Esta diferencia se debe a que en el compuesto de zinc, el ligando no utiliza el grupo en cuestión para enlazarse al metal, solo participa en los enlaces por puente de hidrógeno que unen las unidades estructurales. En cambio, en las especies de litio y calcio, el carbonilo cetónico coordina con el centro metálico, lo cual disminuye la fuerza de este enlace y hace que la banda aparezca a menores frecuencias. Teniendo en cuenta esto, se puede decir que en el complejo de magnesio, el piroglutamato no está unido al metal por este oxígeno carbonílico.

El comportamiento de la señal correspondiente a $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ también resulta interesante, su energía disminuye en los cuatro compuestos, con respecto a la del enlace C=O , como consecuencia de la unión del grupo ácido con el catión. Las bandas en el Li(L-pGlu) , son las de menor energía, esto concuerda con el hecho de que en este compuesto, algunos de los oxígenos de carboxilato están unidos a dos átomos de litio. En el Mg(L-pGlu)_2 la posición de esta banda es similar a la del $\text{Zn(L-pGlu)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Un parámetro a analizar en los complejos con ácidos carboxílicos, es el valor de la diferencia entre $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, Δ^{11} . Los valores se muestran en la Tabla 1. El mayor Δ se observa en el caso del piroglutamato de zinc, siendo su rango el correspondiente a una unión monodentada por parte del carboxilato, lo cual coincide con la estructura del compuesto. En los complejos de litio y de calcio la unión es de tipo puente, es decir que cada uno de los oxígenos de la función carboxílica está unido a un centro metálico diferente; esta característica también se ve reflejada en el valor de la diferencia en las frecuencias. En el piroglutamato de magnesio, Δ es solo algo más bajo que en los dos complejos anteriores, por lo que se podría predecir una coordinación semejante.

¹¹ Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

	$\text{Zn(pGlu)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Mg(pGlu)_2	Li(pGlu)	Ca(pGlu)_2
$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	1585	1590	1579	1605
$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	1380	1409	1389	1418
Δ	205	181	190	187

Tabla 1: Valores de $\Delta(\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-))$ para los piroglutamatos de zinc, magnesio, litio y calcio.

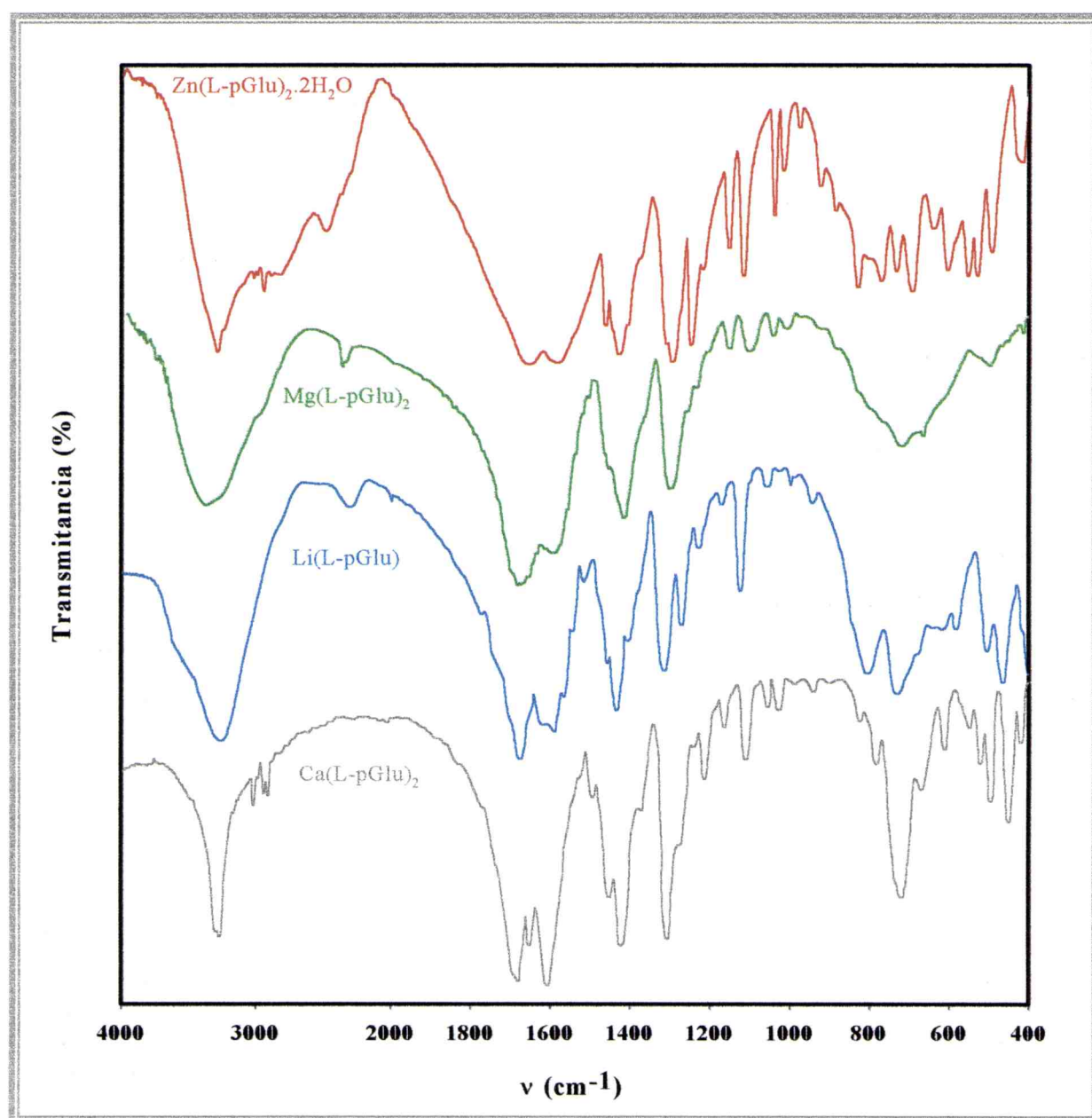


Figura 6: Espectros infrarrojos de los piroglutamatos de zinc, de magnesio, de litio y de calcio en la región de 4000 a 400 cm^{-1} .

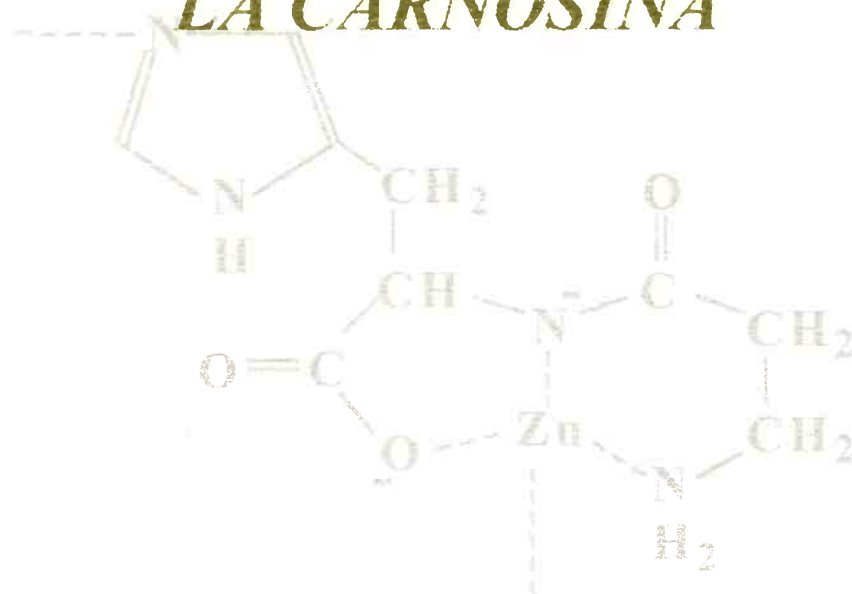
Ácido piroglutámico	Zn(pGlu) ₂ ·2H ₂ O	Mg(pGlu) ₂	Li(pGlu)	Ca(pGlu) ₂	Asignación
3402 f					
3330 f	3291 f 3230 h	3379 mf, a	3262 mf, a	3297 f 3272 f	$\nu(\text{NH})$
3012 d 3000 d					$\nu(\text{OH}) + \nu(\text{CH}_2)$
	3023 d 2993 d 2947 m	2954 h		3015 d 2929 d 2901 d	$\nu(\text{CH}_2)$
2885 m, a	2839 d				$\nu(\text{CH})$
	2500 m, a				
		1684 mf	1669 mf	1677 mf	Banda I de amidas
1718 f, a	1653 mf, a	1653 mf	1611 f	1646 m	$\nu(\text{C=O})$ cetónico
1636 f, a					$\nu(\text{C=O})$ carboxílico
	1585 mf	1590 f	1579 f 1503 m	1605 mf 1521 h	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1471 m	1466 f			1487 m	$\delta_{\text{en el plano}} \text{CNH}$
1444 m	1430 mf	1457 h	1447 m	1447 mf	scis. CH ₂
1421 f					$\delta_{\text{en el plano}}(\text{OH})$
	1380 h	1409 f	1389 h	1418 mf	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
1382 m					$\nu(\text{C-O})$
1331 m	1312 f 1297 f	1302 f	1303 f	1342 h 1302 mf	$\nu(\text{C-N})$
1232 f, a	1251 f	1257 h	1258 m	1271 h	
1200 h	1220 m	1212 h	1217 d	1206 m	$\tau(\text{CH}_2)$
1155 m	1157 f	1151 m	1159 md	1155 m	
1107 f	1120 f	1106 m	1111 f	1103 m	
1045 m	1040 f	1045 d	1042 d	1048 m	deformación del anillo
1009 h	1013 m	1015 d		1021 m	
981 f				981 d	
967 f	973 d		973 d		respiración del anillo
935 h	927 m		933 d	937 d	$\gamma(\text{OH})$
876 m	887 d				$\nu(\text{CNC}) + \text{def. anillo}$
827 f	832 m			819 d	$\rho(\text{CH}_2) + \text{def. anillo}$
	774 m		795 f	779 m	
719 mf	737 m 700 f	721 f, a	726 mf	718 mf	$\omega_{\text{fuera del plano}}(\text{NH})$
669 m					$\delta(\text{COOH})$
621 f	640 m		622 d	607 m	$\delta(\text{N-C=O})$
590 m	608 f		575 m		
559 h	557 m			546 d	
531 h	533 m				
517 d		503 m		517 m	
498 f	496 m		499 f	494 f	
464 f	448 m		463 f	449 f	

Tabla 2: Espectro infrarrojo del ácido L-piroglutámico y de los piroglutamatos de zinc, de magnesio, de litio y de calcio: posición y asignación de las bandas.

Capítulo 7

COMPUESTOS METÁLICOS DE

LA CARNOSINA



Zinc-carnosina

Cadmio-carnosina

INTRODUCCIÓN

DESCUBRIMIENTO DE LA CARNOSINA Y DE SU FUNCIÓN BIOLÓGICA

La carnosina (β -alanil-L-histidina, Figura 1) fue descubierta por Gulewitsch y Amiradzibi, a partir de extractos musculares, a fines del siglo XIX¹ y fue el primer y más simple ejemplo de un péptido biológicamente activo. En un principio se pudo determinar que esta sustancia era un efectivo regulador biológico del pH. Estudios posteriores demostraron que este no era su único rol. En 1953, Severin y col. describieron la restauración de la capacidad de trabajo del músculo, al adicionar carnosina en las cercanías de tejidos musculares fatigados². El mecanismo por el que ocurría este fenómeno no es todavía claramente comprendido.

¹ Gulewitsch, W. y Amiradzibi, S., *Chem. Ber.*, **33**, 1902, (1900).

² Severin, S.E., Kirzon, M.V. y Kaftanova, T.M., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **91**, 691, (1953).

El misterio de la función biológica de la carnosina está relacionado con su participación específica en el metabolismo muscular. También se discutió su rol neuromediador en regiones específicas del cerebro³, pero no se encontraron receptores específicos para esta molécula.

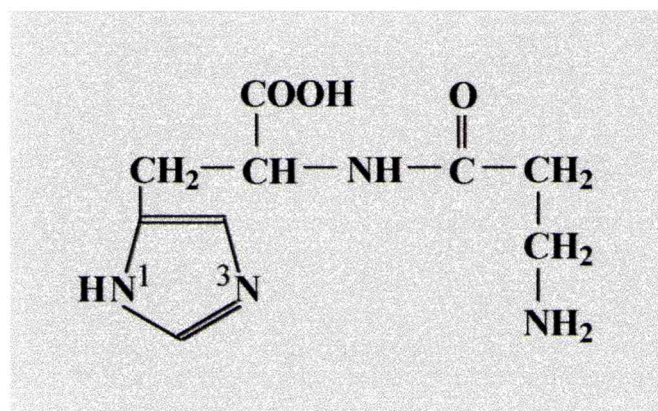


Figura 1: Esquema de la carnosina.

Desde 1964, surgieron hechos que demostraban una acción protectora de la carnosina sobre una gran cantidad de enzimas y complejos enzimáticos. Se encontró que este dipéptido y otros compuestos relacionados podían prevenir el daño o restaurar las funciones de las estructuras biológicas dañadas⁴. Neifakh sugirió que esta sustancia podía proveer a las células, una resistencia adicional a la oxidación, restaurando el reservorio celular de α -tocoferol reducido el cual se convierte a la forma oxidada durante la protección contra el ataque de radicales⁵. Posteriormente esto fue refutado. Por otro lado, se demostró una interacción directa de la carnosina con productos moleculares de la peroxidación lipídica, así como con los radicales superóxido y oxhidrilo. Muchas evidencias indican que esta molécula actúa como un antioxidante hidrofílico disminuyendo el nivel intracelular de especies oxigenadas reactivas⁴.

En resumen, los conceptos modernos del rol biológico de la carnosina y de los compuestos relacionados, incluyen la regulación de la concentración intracelular de protones,

³ Margolis, F.L., *Science*, **184**, 909, (1974).

⁴ Boldyrev, A.A., *Biochemistry (Moscow)*, **65**, 751, (2000).

⁵ Neifakh, E.A., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **170**, 1216, (1966).

metales pesados, especies oxigenadas reactivas y azúcares activos, controlando, de esa manera, los mecanismos conocidos que soportan la estabilidad celular⁴.

APLICACIONES FARMACOLÓGICAS DE LA CARNOSINA

Terapias clínicas y experimentales con esta sustancia demostraron que es un eficaz agente antiinflamatorio e inmunomodulador. Esto puede estar relacionado con su capacidad antioxidante, estabilizadora de membranas y reguladora del pH. Sus diversas funciones farmacológicas son de interés para la protección del cerebro contra la isquemia (disminución o detención total de la circulación arterial) e hipoxia (aporte deficiente de oxígeno a los tejidos). Estudios realizados en ratas demostraron que en casos de isquemia e hipoxia inducidas, suministrando previamente dosis inyectables de carnosina, se disminuía la mortalidad y se aceleraba la recuperación de los animales⁶.

La carnosina se utiliza en el tratamiento de lesiones quirúrgicas, úlceras gástricas, artritis, inflamaciones y enfermedades causadas por oxígeno activo. También se utiliza en preparados comerciales conocidos como antioxidantes^{7,8}. Los elaboradores de estos suplementos dietarios aseguran que la carnosina puede ayudar a prevenir degeneraciones neurológicas, úlceras gástricas, envejecimiento celular, cataratas, atrofia muscular, acumulación de proteínas dañadas, circulación cerebral deficiente, deterioro del colágeno de la piel, oxidación del colesterol LDL, etc.

⁶ Stvolinsky, S.L. y Dobrota, D., *Biochemistry (Moscow)*, **65**, 849, (2000).

⁷ <http://www.naturalhealthconsult.com/Monographs/Carnosine.html>

⁸ <http://www.angelfire.com/journal/betterlife/carnosine.html>

COMPLEJOS METÁLICOS DE LA CARNOSINA

La hidrólisis de la carnosina es de gran importancia metabólica, debido a que es la mayor fuente natural de β -alanina. En humanos, esta reacción está catalizada por dos isoenzimas: la carnosinasa de tejidos (citosólica) y la carnosinasa de suero⁹. La primera de estas enzimas es una metaloproteína dependiente de zinc e, interesantemente, puede ser estabilizada por otros cationes metálicos divalentes, conservando su actividad in vitro¹⁰. El orden de eficiencia aparente es $\text{Cd(II)} > \text{Mn(II)} \gg \text{Zn(II)} > \text{Co(II)}$.

En su interacción con iones metálicos, la carnosina es un ligando polidentado, presentando seis sitios potenciales de enlace: los dos nitrógenos de imidazol, un oxígeno del carboxilato, el nitrógeno del grupo amino y el oxígeno y el nitrógeno de la unión peptídica (Figura 1). El tipo de complejo que se forma depende del catión metálico, de la relación de concentraciones metal/ligando y del pH de la solución.

COMPLEJO DE ZINC Y CARNOSINA

El zinc es un componente esencial de muchas proteínas, resultando indispensable para su estabilidad y/o función catalítica. Es el metal del cual se conocen más metaloenzimas. Estas incluyen enzimas fundamentales que participan en la constitución (polimerasas, transferasas, ligasas) o degradación (hidrolasas) de proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, precursores de porfirinas y otras biomoléculas importantes, en la estabilización de estructuras proteicas, en procesos de control y regulación y, aun, en la transferencia de información genética¹¹.

Algunos compuestos orgánicos e inorgánicos simples de zinc, como acetato o sulfato, se utilizaron terapéuticamente para anemias, artritis reumatoidea, cicatrización de heridas, deficiencia de zinc, desórdenes hepáticos y úlceras gástricas¹². Generalmente se considera que la toxicidad de los compuestos de zinc es muy baja, si los ligandos se eligen adecuadamente.

⁹ Scriver, C.R. y Gibson, K.M., *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, (Scriver, Beaudet, Sly y Valle, eds.) Mc Graw Hill, New York, 7º ed. Vol. 1, p 1349, 1995.

¹⁰ Baran, E.J., *Biochemistry (Moscow)*, **65**, 789, (2000).

¹¹ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

¹² Brewer, G.J., *Metal Ions in Biological Systems*, (H. Siegel, Ed), Vol. 14, pp. 57-75; Marcel Dekker; New York, 1982.

El complejo de zinc con carnosina, genéricamente llamado Polaprezinc, se utiliza desde 1994 como droga antiulcerosa. Este compuesto inhibe la formación de úlceras gástricas, siendo su actividad farmacológica principalmente atribuida al ion Zn(II) , presumiblemente transportado de manera efectiva hacia los tejidos ulcerosos por la L-carnosina.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Se disolvieron 0,46 g de sodio metálico en 20 mL de metanol, para obtener metóxido de sodio en solución metanólica. Se agregó 2,30 g de L-carnosina y se agitó hasta disolución completa. Se preparó otra solución con 2,19 g de acetato de zinc en 30 mL de metanol, la cual se adicionó gota a gota sobre la anterior. Al cabo de unos pocos mililitros la mezcla comenzó a volverse turbia. Se continuó con la agitación por dos horas más, después de finalizar con el agregado. El abundante precipitado blanco formado se filtró, se lavó y se secó en desecador a 80 °C al vacío durante 14 horas¹³. El compuesto presenta un diagrama de Rayos X con picos muy agudos, lo cual indica la cristalinidad del producto.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

La estructura cristalina de este compuesto no ha sido reportada aun, debido a que no se han podido aislar monocristales aptos para su estudio cristalográfico. No obstante, mediante otras técnicas, se han podido establecer algunas características estructurales^{13,14}. Según estos estudios, se considera que la L-carnosina coordina con el zinc como un ligando tetradentado. La unión simultánea de todos los sitios de coordinación con un ion Zn(II) resulta imposible en esta distribución por la alta tensión del anillo. Existe la posibilidad de una estructura polimérica. El arreglo más probable es similar al que aparece en el complejo dimérico de cobre(II) con carnosina¹⁵; el ligando se uniría al centro metálico por un oxígeno del grupo carboxilato, por el nitrógeno del enlace peptídico y por el nitrógeno del grupo amino. La esfera de coordinación se completa con un nitrógeno del grupo imidazol de otra molécula de ligando, generando así una estructura en cadena (Figura 2).

¹³ Matsukura, T., Takahashi, T., Nishimura, Y., Ohtani, T., Sawada, M. y Shibata, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 3140, (1990).

¹⁴ Förster, M. y Vahrenkamp, H., *Chem. Ber.*, **128**, 541, (1995)

¹⁵ Freeman, H.C. y Szymanski, J.T., *Acta Crystallogr.*, **22**, 406, (1967).

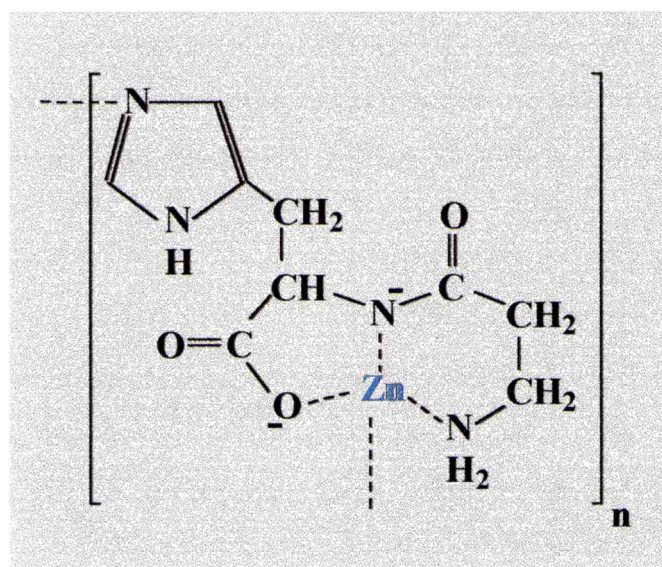


Figura 2: Estructura propuesta para el complejo de Zn(II) con L-carnosina.

COMPLEJO DE CADMIO Y CARNOSINA

El cadmio ocupa una posición interesante en la tabla periódica, ubicado en el grupo 12, entre el zinc y el mercurio. En su forma catiónica normal, como Cd(II), presenta fuertes analogías químicas con dos elementos esenciales, el Zn(II) y el Ca(II), lo cual da cuenta de sus principales efectos tóxicos: puede desplazar al zinc de algunos de sus sitios activos y competir con el calcio en ciertos sistemas biológicos e incorporarse al hueso, ocupando el lugar de este metal en las apatitas biológicas¹¹.

En años recientes, se ha sugerido que el cadmio podría tener algún rol esencial. Experiencias realizadas con animales indican un cierto efecto del metal sobre el crecimiento, aunque esto no está claramente establecido. A efectos de recoger más información sobre complejos M(II)/carnosina, se decidió estudiar también el respectivo compuesto de Cd(II).

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Para obtener este compuesto se preparó una solución saturada de cloruro de cadmio (1 g de CdCl₂·H₂O en 5 mL de agua destilada), la cual se agregó a una solución acuosa de

L-carnosina (1,13 g en 100 mL de agua destilada). El pH de la segunda solución se mantuvo en 7,5 agregando hidróxido de sodio diluido. La mezcla se agitó y el valor del pH cayó por debajo de 7. El volumen se redujo a un tercio por calentamiento en baño de agua¹⁶. Se enfrió y se llevó a un desecador al vacío. Al cabo de un mes, aparece un abundante precipitado blanco, el cual se filtró y se secó.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

La estructura de este compuesto tampoco ha sido reportada aun. No obstante, se ha propuesto una disposición teniendo en cuenta estudios de Resonancia Magnética Nuclear y espectroscopia infrarroja. El cadmio interaccionaría con la carnosina de la misma manera que lo hacen el cobre y el zinc^{13,15}, a través del oxígeno del grupo carboxilato, del nitrógeno del enlace peptídico y del nitrógeno del grupo amino. El grupo imidazol se encontraría en su forma N_1H , utilizando el N_3 para coordinar con el metal. Además se podría decir que el ligando actuaría como puente entre dos iones $Cd(II)$ (Figura 3)¹⁶, de la misma forma que en caso del $Cu(II)$ y en el recientemente reportado complejo de $Ni(II)$ ¹⁷.

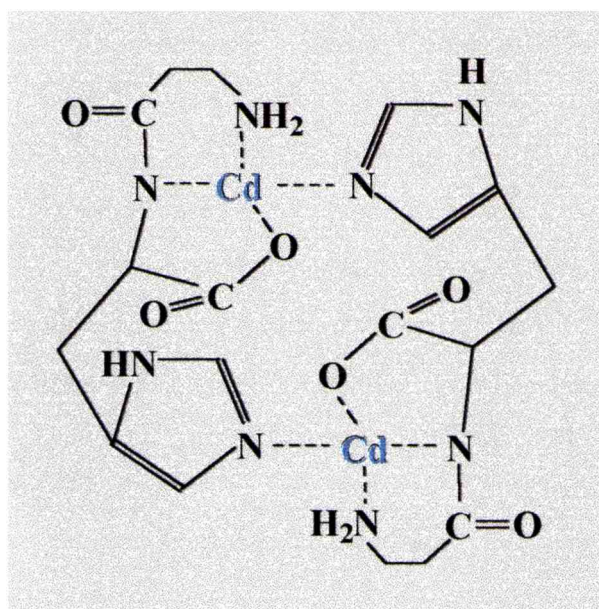


Figura 3: Estructura propuesta para el complejo de $Cd(II)$ con L-carnosina.

¹⁶ Sarkar, A.R. y Sarkar, M., *J. Chem. Research (S)*, 304, (1997).

¹⁷ Baran, E.J., *J. Chem. Research(S)*, 134, (2002).

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

En las Figuras 4 y 5 se presentan los espectros infrarrojos de la carnosina y de los complejos respectivamente. La posición de las bandas para todos los compuestos se encuentra detallada, junto con su asignación, en la Tabla 1.

ESPECTRO INFRARROJO DE LA CARNOSINA

Tanto el espectro del ligando libre como los de los compuestos resultan complejos y muy ricos en bandas. Es por ello que resulta imposible una asignación, aún aproximada, de todas las señales observadas.

En la región de altas frecuencias, es muy difícil diferenciar entre las vibraciones C-H y N-H, no obstante, el modo de estiramiento $\nu(\text{N-H})$ del enlace peptídico puede identificarse claramente como una banda de gran intensidad ubicada en 3241 cm^{-1} .

La señal del estiramiento del carbonilo del grupo amida se observa en 1647 cm^{-1} . La banda en 1582 cm^{-1} corresponde a la deformación del grupo NH_3^+ y las bandas en 1558 y 1404 cm^{-1} se asignan a los modos de estiramiento asimétrico y simétrico del COO^- , respectivamente. Esto indica que el ligando se encontraría en forma zwitteriónica.

Es posible identificar dos bandas que corresponden a deformaciones del enlace N-H, en 1512 cm^{-1} para el grupo amida y en 1161 cm^{-1} para el anillo de imidazol. La señal débil ubicada en 1335 cm^{-1} se puede asignar a la deformación del enlace C-H.

El anillo de imidazol presenta bandas de estiramiento características en dos zonas del espectro infrarrojo: una señal fuerte en 1273 cm^{-1} y otra de intensidad media en 933 cm^{-1} .

La banda ubicada en 1093 cm^{-1} se asigna al estiramiento C-N. La deformación del carboxilato se observa en 627 cm^{-1} .

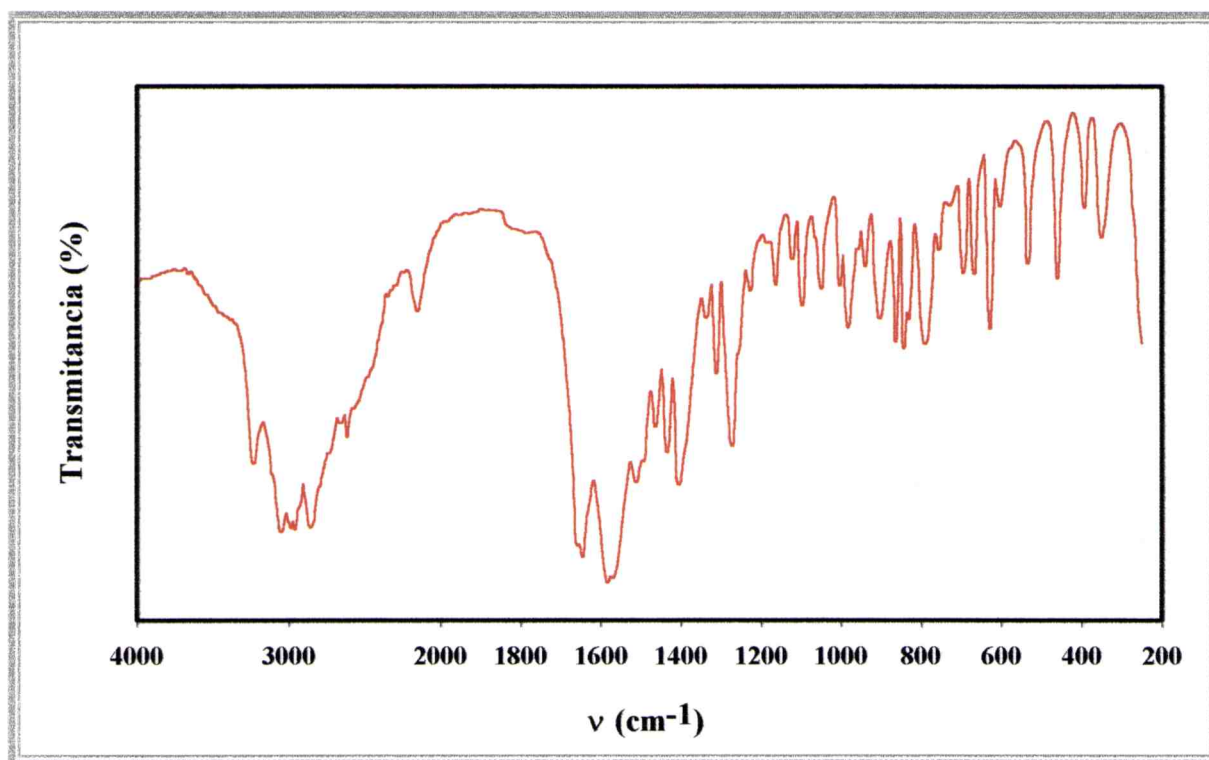


Figura 4: Espectro infrarrojo de la carnosina en la región de 4000 a 200 cm^{-1} .

ESPECTROS INFRARROJOS DE LOS COMPUESTOS

Por comparación de estos espectros con el del ligando libre, es posible proponer una asignación de las vibraciones más importantes, en particular aquellas de los grupos directamente involucradas en la coordinación los centros metálicos.

La vibración de estiramiento $\nu(\text{N-H})$ del enlace peptídico, claramente identificada en el ligando libre, está ausente en los complejos. Esto indica la participación del átomo de nitrógeno deprotonado en la unión con el ión metálico.

Interesantemente, las bandas correspondientes a los modos de estiramiento del carboxilato, $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, permanecen prácticamente sin cambios al pasar del ligando libre a los compuestos. Un comportamiento similar se observa en el complejo de cobre con carnosina¹⁸ y en algunos complejos del mismo metal con aminoácidos y péptidos

¹⁸ Baran, E.J., Parajón-Costa, B.S., Rojo, T., Sáez-Puche, R., Fernández, F., Tótaró, R.M., Apella, M.C., Etcheverry, S.B. y Torre, M.H., *J. Inorg. Biochem.*, **58**, 279, (1995).

pequeños^{15,19,20}, lo cual probablemente sugiere un cierto grado de carácter iónico en los enlaces M-O. Por otro lado, la participación del grupo carboxilato en la coordinación con el centro metálico, resulta evidente por el desplazamiento de la señal del modo $\delta(\text{COO}^-)$ hacia la zona de mayores frecuencias, después de la formación de los complejos.

Al igual que en complejo de cobre y carnosina¹⁸, la banda correspondiente a $\nu(\text{C=O})$, también llamada banda de amida I, presenta un comportamiento inesperado. Esta señal se desplaza hacia menores frecuencias en los complejos, a pesar de que dicho grupo carbonilo no estaría directamente involucrado en el enlace con el catión M(II). No obstante, según lo explican Freeman y Szymanski¹⁵, los grupos peptídicos cuyos átomos de N participan en la unión con el metal, poseen longitudes de enlace C=O significativamente más largas y C-N significativamente más cortas que en los péptidos libres.

La ausencia del modo $\delta(\text{NH}_3^+)$ en los complejos y el desplazamiento a mayores frecuencias de la banda de $\nu(\text{C-N})$, relacionado con el grupo $-\text{H}_2\text{C-NH}_2$, indica la participación de la función amina primaria en la coordinación.

Resulta muy difícil establecer algún tipo de correlación entre las bandas de la función imidazol y su participación en la unión con el metal²¹. Sin embargo, se puede mencionar el corrimiento de la vibración característica del anillo, localizada en 933 cm^{-1} en el ligando libre, hacia mayores número de onda, después de formarse los complejos.

El análisis cuidadoso de la región de bajas frecuencias de los espectros permite identificar algunas de las vibraciones metal ligando. Las bandas intensas ubicadas en 338 y 289 cm^{-1} para el complejo de zinc y el hombro en 263 cm^{-1} y la banda en 237 cm^{-1} para el complejo de cadmio, podrían ser asignadas tentativamente al estiramiento M-N. Asimismo, las dos bandas débiles, en 455 y 424 cm^{-1} para el complejo de cadmio y la banda débil y el hombro, en 471 y 442 cm^{-1} respectivamente, para el zinc, podrían estar relacionadas con el modo $\nu(\text{M-O})$.

¹⁹ Cuevas, A., Viera, I., Torre, M.H., Kremer, E., Etcheverry, S.B. y Baran, E.J., *Acta Farm. Bonaerense*, **17**, 213, (1998) Cuevas, A., Viera, I., Torre, M.H., Kremer, E., Etcheverry, S.B. y Baran, E.J., *Acta Farm. Bonaerense*, **17**, 213, (1998)

²⁰ Facchin, G., Torre, M.H., Kremer, E., Piro, O.E., Castellano, E.E. y Baran, E.J., *Z. Naturforsch.*, **55B**, 1157, (2000).

²¹ Davis, W.J. y Smith, J., *J.Chem. Soc.*, **A1971**, 317.

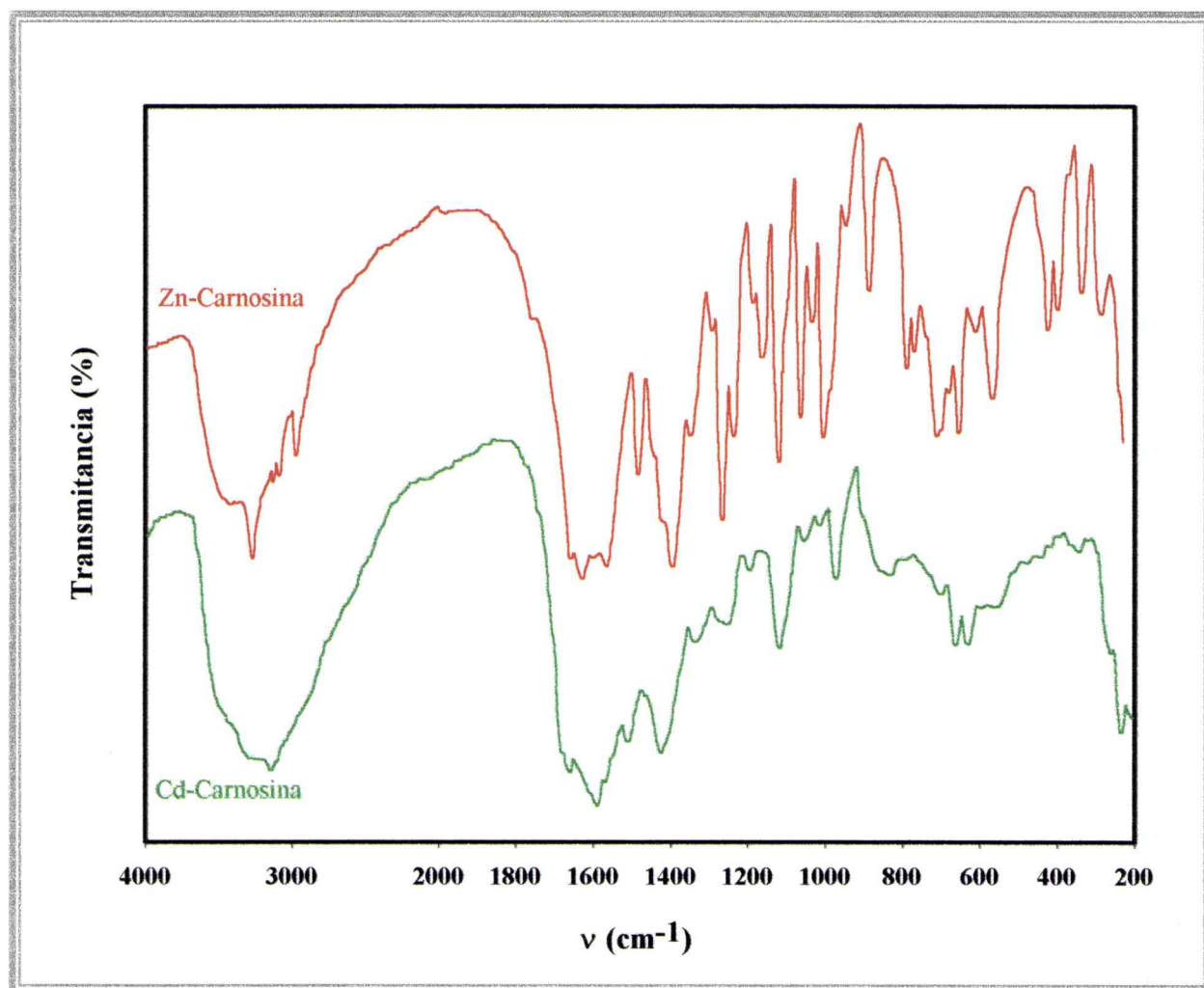


Figura 5: Espectros infrarrojos de los complejos de carnosina con zinc y con cadmio en la región de 4000 a 200 cm^{-1} .

Carnosina	Zn-Carnosina	Cd-Carnosina	Asignación
	3430 m, a 3283 mf	3482 h 3294 f, a	
3241 f			$\nu(\text{N-H})$ amida
3064 mf, a 2997 f 2967 f 2863 mf 2163 m	3086 m 2969 m	3137 mf, a	
1647 mf	1625 mf	1623 f	$\nu(\text{C=O})$ amida I
1585 mf			$\delta(\text{NH}_3^+)$
1568 mf	1561 mf	1574 mf	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$
1512 f			$\delta(\text{N-H})$ amida II
1463 m 1432 f	1479 f 1436 h	1493 f	
1404 f	1398 mf	1400 f	$\nu_s(\text{COO}^-)$
1335 d	1341 m	1322 m	$\delta(\text{C-H})$
1311 m			
1273 f	1288 d		$\nu(\text{anillo imidazol})$
1254 h 1226 d	1259 mf 1229 m 1182 m	1252 m 1185 d	
1161 m	1160 m		$\delta(\text{N-H})$ imidazol
1093 m	1114 mf	1107 mf	$\nu(\text{C-N})$
1045 m 997 m 977 f	1058 mf 1028 m 996 f	1044 d 1002 d	
933 m	939 m	954 f	$\nu(\text{anillo imidazol})$
900 f 860 f 838 f 826 m 788 f 753 d 691 m 667 m	881 f 786 f 764 f 700 f	879 h 845 m 817 m 684 d	
627 f	655 f	652 m	$\delta(\text{COO}^-)$
602 d 533 f 458 f	612 d 570 f	621 m 549 m	
	471 md 443 h	455 d 424 d	$\nu(\text{M-O})$
396 m 352 f	425 f 400 f	344 d	
	338 f 289 f	263 h 237 f	$\nu(\text{M-N})$

Tabla 1: Espectro infrarrojo de la carnosina y de los complejos de zinc y cadmio: posición y asignación de las bandas.

SEGUNDA PARTE

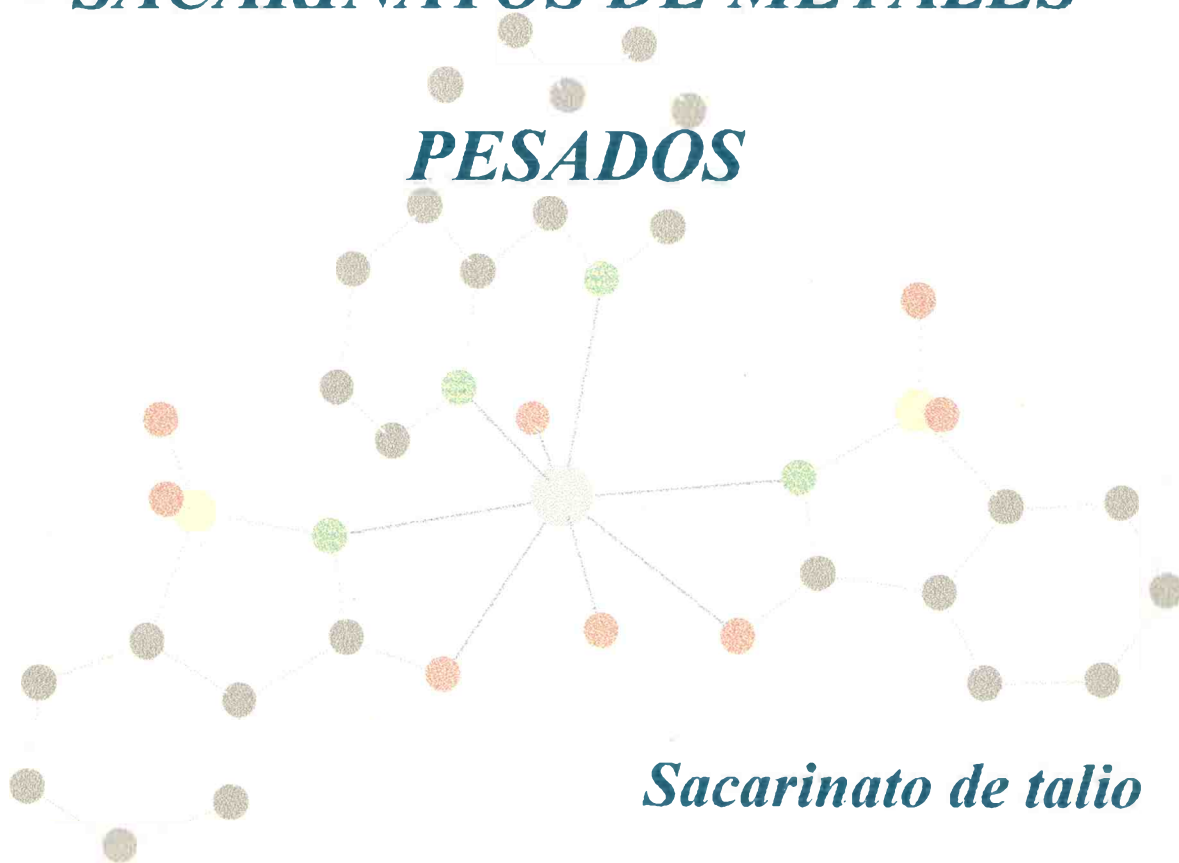
COMPLEJOS DE METALES

PESADOS

Capítulo 8

SACARINATOS DE METALES

PESADOS



Sacarinato de talio

Diaqua(o-fenantrolina)bis(sacarinato)plomo(II)

INTRODUCCIÓN

DESCUBRIMIENTO DE LA SACARINA

La sacarina fue descubierta accidentalmente en 1879, por el asistente de laboratorio Constantine Fahlberg, quien trabajaba en el desarrollo de nuevos conservantes para alimentos, resultando ser el primer edulcorante sintético conocido. Su nombre proviene del latín *saccharum*, que significa azúcar¹.

Este compuesto se utilizó sólo esporádicamente como endulzante, antes del comienzo de la Primera Guerra Mundial. Durante los dos eventos bélicos mundiales, el azúcar fue racionada y el consumo de sacarina aumentó drásticamente, proliferando los productos que la contenían².

¹ Walters, D.E., Orthoefer, F.T. y Dubois, G.E. *Sweeteners: Discovery, Molecular Design and Chemoreception*, Washington, DC: ACS Symposium Series, 1997.

² The History of Artificial Sweeteners, <http://www.trufax.org/research/f18.html>

VENTAJAS Y DESVENTAJAS

La sacarina es fácil de producir, es estable cuando se la calienta y es aproximadamente 300 veces más dulce que el azúcar. Pasa a través del sistema digestivo humano sin ser metabolizada. Sus principales consumidores son aquellas personas que siguen dietas restringidas en calorías o carbohidratos, como los que desean reducir de peso o los que padecen de diabetes. Además ayuda a reducir la aparición de caries.

No obstante, existen controversias acerca de su inocuidad. En 1960, ciertos estudios realizados con ratas, sugirieron que la aparición de tumores de vejiga en ellas, era consecuencia de las altas dosis de sacarinato de sodio que se les suministraba. Por ello, en 1977, se prohibió su uso en Canadá. A partir de allí, se realizaron numerosos estudios para determinar si la sacarina era segura para las personas. Estos ensayos finalmente indicaron que, en los niveles de consumo humano, este endulzante es inofensivo. También se determinó que no reacciona con el ADN, como lo hacen los principales carcinógenos. Posteriormente, otros ensayos con ratas indicaron que los tumores desarrollados en estos animales, cuando se les suministraba sacarinato de sodio eran similares a los que aparecían en presencia de ascorbato de sodio y citrato de sodio. Todo parece indicar que la enfermedad se debería a las altas dosis de sales de sodio y no a la sacarina en sí³.

LA SACARINA COMO LIGANDO

La química de coordinación de la sacarina es muy interesante y versátil. El anión sacarinato presenta diferentes sitios potenciales para la unión con centros metálicos: el átomo de nitrógeno y los oxígenos del grupo carbonilo y del grupo sulfonilo (Figura 1). Los cationes de metales de transición prefieren las interacciones M-N, mientras que las M-O predominan en el caso de los sacarinos de metales alcalinos y alcalinotérreos^{4,5,6}. Este ligando también puede actuar como puente en ciertos casos, a través del átomo de N y del O carbonílico⁷.

³ Saccharin, <http://www.saccharin.org>

⁴ Haider, S.K., Malik, K.M.A., Ahmed, K.J., Hess, H., Riffel, H. y Hursthouse, M.B., *Inorg. Chim. Acta*, **72**, 21, (1983).

⁵ Cotton, F.A., Falvello, L.R., Murillo, C.A. y Schultz, A.J., *Eur. J. Solid State Inorg. Chem.*, **29**, 311, (1992).

⁶ Malik, K.M.A., Haider, S.Z. y Hossain, M.A., *Acta Crystallog.*, **C40**, 1696, (1984).

⁷ Cotton, F.A., Falvello, L.R., Schwotzer, W., Murillo, C.A. y Valle-Bourret, G., *Inorg. Chim. Acta*, **190**, 89, (1991).

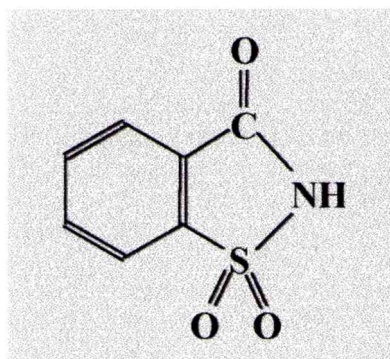


Figura 1: Esquema de la estructura de la sacarina.

SACARINATOS DE METALES PESADOS

El sacarinato se presenta también como un agente secuestrante potencialmente útil en quelato-terapias para el tratamiento de envenenamiento por metales pesados^{6,8}. Por esta razón se intentó, primeramente, verificar la posible existencia de un sacarinato de talio ya que para este metal tóxico existen muy pocos quelantes adecuados⁹. Y, por otra parte, en el marco de un programa general destinado a la caracterización de sacarinatos mixtos que se viene desarrollando en el CEQUINOR, se trabajó en la síntesis de algunos sistemas de este tipo, utilizando metales pesados tóxicos, logrando un éxito concreto en el caso de un complejo mixto de Pb(II). La síntesis y caracterización de estas dos nuevas especies constituyen el contenido de este capítulo.

SACARINATO DE TALIO

En los sistemas biológicos, el talio, en su forma más estable, como Tl(I), compite con el K(I). Asimismo, tiene una cierta tendencia a ligarse a restos sulfurados. Sus efectos tóxicos más marcados son de tipo neurológico, comenzando por parálisis progresiva, siendo también típicas la gastroenteritis y la caída del cabello, en el caso de intoxicaciones crónicas. Debido a

⁸ Ainscough, E.W., Baker, E.N., Brodie, A.M., Creswell, R.J., Ranford, J.D. y Water, J.M., *Inorg. Chim. Acta*, **172**, 185, (1990).

⁹ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

su analogía con el potasio, el talio puede llegar a casi todos los lugares del organismo y bloquear sistemas enzimáticos. Además es capaz de afectar el metabolismo del piruvato, esencial para el sistema bioenergético de las células nerviosas⁹.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Se preparó una suspensión con 2 mmoles de sacarina en 50 mL de agua destilada, la cual se calentó suavemente en baño de agua. Luego, se agregó lentamente, 1 mmol de carbonato de talio, mientras se agitaba en forma continua. Cuando se completó la reacción, se redujo el volumen hasta 25 mL, sobre baño de agua. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente por una noche, al cabo de lo cual se recogieron cristales bien formados. El producto se recrystalizó dos veces en agua destilada.

Se intentó preparar un complejo mixto de talio, conteniendo simultáneamente sacarinato y orto-fenantrolina, como el que se logró preparar en el caso del Pb(II), pero sin éxito. En estos ensayos sólo cristalizaba el sacarinato de talio puro, lo que indica la gran estabilidad de la especie obtenida.

DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Se utilizó un cristal transparente, de dimensiones 0,15 x 0,25 x 0,30 mm. Los datos se obtuvieron a 298 K en un difractómetro Syntax, modificado por Crystallographic Inc.¹⁰, utilizando radiación monocromática de la línea K α del Mo ($\lambda = 0,71069$). Los parámetros cristalinos, las condiciones de la toma de datos y los resultados del refinamiento se resumen en la Tabla 1. Las coordenadas atómicas finales se presentan en la Tabla 2 y algunos ángulos y distancias de enlace en la Tabla 3.

¹⁰ Program package furnished by Crystallog Inc., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 2501, (1991).

Fórmula empírica	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₇ S ₂ Tl ₂
Peso molecular (g/mol)	393,03
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P (-1)
<i>a</i> (Å)	7,661(2)
<i>b</i> (Å)	9,374(3)
<i>c</i> (Å)	13,111(3)
α (°)	93,23(2)
β (°)	99,49(2)
γ (°)	102,70(2)
Volumen de la celda unitaria (Å ³)	901,8(7)
Z	2
Densidad (calculada) (g/mL)	2,896
F (000)	706
Reflexiones independientes	5246
Reflexiones refinadas [$F > 6\sigma(F)$]	3827
Indíces R finales	R1 = 0,058; wR2 = 0,079

Tabla 1: Parámetros cristalográficos y refinamiento de la estructura para el [Tl₂(sac)₂(H₂O)]_n.

Para obtener los parámetros de celda refinados, se utilizó una colección de 25 reflexiones a valores altos de 2θ . La intensidad se corrigió por efectos de Lorentz, polarización, absorción (rango del factor de transmisión 1,00-0,37) y decaimiento. La estructura molecular se resolvió utilizando métodos directos (SIR)¹¹. Se realizaron cálculos adicionales con el programa CAOS¹² de la siguiente manera: refinamientos basados en la minimización de la función $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ con el esquema de peso $w = 1/(a + F_o + cF_o^2)$, donde *a* y *c* son del orden de $2 F_o(\min)$ y $2/F_o(\max)$ ¹³, respectivamente. Los parámetros de desplazamiento anisotrópico se refinaron para todos los átomos excepto los hidrógenos.

¹¹ Altomare, A., Burla, M.C., Camalli, M., Cascarano, G.L., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A.G.G., Polidori, G. y Spagna, R., *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 115, (1999).

¹² Camalli, M. y Spagna, R., Programa CAOS: *J. Appl. Crystallogr.*, **27**, 861, (1994).

¹³ Cruickshank, D.J. en *Computing Methods in Crystallography*, J.S. Rollet (Ed.), Pergamos Press, Oxford, p. 114, 1965.

Átomo	x	y	z
Tl(1)	-0,3149(1)	0,34020(4)	-0,00367(3)
Tl(2)	-0,6883(1)	0,10348(5)	0,18108(4)
S1	-0,2772(4)	0,3229(3)	0,3328(2)
S11	-0,7505(3)	0,0468(3)	-0,1062(2)
O1	-0,386(1)	0,1966(9)	0,3715(7)
O2	-0,085(1)	0,327(1)	0,3389(8)
O3	-0,466(1)	0,517(1)	0,1241(6)
O11	-0,569(1)	0,056(1)	-0,1297(8)
O12	-0,840(1)	-0,0916(9)	-0,0749(8)
O13	-0,894(1)	0,3683(8)	-0,0100(7)
O14w	-0,821(1)	0,357(1)	0,2083(9)
N1	-0,367(1)	0,341(1)	0,2159(7)
N11	-0,749(1)	0,1784(9)	-0,0224(7)
C1	-0,308(1)	0,488(1)	0,3886(8)
C2	-0,260(2)	0,552(1)	0,4937(9)
C3	-0,304(2)	0,686(1)	0,5114(9)
C4	-0,386(2)	0,755(1)	0,437(1)
C5	-0,430(2)	0,691(1)	0,333(1)
C6	-0,387(1)	0,559(1)	0,3091(8)
C7	-0,410(1)	0,473(1)	0,2093(8)
C11	-0,891(1)	0,099(1)	-0,2097(8)
C12	-0,952(2)	0,037(1)	-0,3123(8)
C13	-1,068(2)	0,102(2)	-0,378(1)
C14	-1,121(2)	0,221(2)	-0,341(1)
C15	-1,061(2)	0,285(1)	-0,238(1)
C16	-0,945(1)	0,221(1)	-0,1728(8)
C17	-0,860(1)	0,265(1)	-0,0610(9)

Tabla 2: Coordenadas atómicas para el $[\text{Ti}_2(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})]_n$.

Tl(1)-O3	2,840(8)	O3a-Tl(1)-O12b	158,9(3)
Tl(1)-O11	3,13(1)	O3a-Tl(1)-O13c	124,6(3)
Tl(1)-N1	2,971(9)	O3a-Tl(1)-O13a	75,6(3)
Tl(1)-N11	3,30(1)	O3a-Tl(1)-N1	113,7(3)
Tl(1)-O3a	2,730(8)	O3a-Tl(1)-N11	68,4(3)
Tl(1)-O12b	3,00(1)	O12b-Tl(1)-O11	74,6(3)
Tl(1)-O13a	2,825(9)	O12b-Tl(1)-O13c	64,3(3)
Tl(1)-O13c	3,196(9)	O12b-Tl(1)-N1	76,0(3)
Tl(2)-O1	3,05(1)	O12b-Tl(1)-N11	97,5(3)
Tl(2)-O14w	2,81(1)	O13a-Tl(1)-O3	72,4(3)
Tl(2)-N1	2,88(1)	O13a-Tl(1)-O11	152,1(3)
Tl(2)-N11	2,787(9)	O13a-Tl(1)-N1	97,2(3)
Tl(2)-O11b	2,86(1)	O13a-Tl(1)-N11	136,4(3)
O3-C7	1,26(1)	O13c-Tl(1)-O3	127,0(3)
O13-C17	1,24(1)	O13c-Tl(1)-O11	113,4(3)
S1-O1	1,46(1)	O13c-Tl(1)-O13a	65,4(3)
S1-O2	1,45(1)	O13c-Tl(1)-N1	109,0(3)
S11-O11	1,458(9)	O13c-Tl(1)-N11	157,8(3)
S11-O12	1,44(1)	O1-Tl(2)-O14w	93,1(3)
		O1-Tl(2)-N1	50,1(3)
O3-Tl(1)-O11	118,8(3)	O1-Tl(2)-N11	136,2(3)
O3-Tl(1)-N1	46,3(2)	O14w-Tl(2)-N11	78,9(3)
O3-Tl(1)-N11	72,8(3)	N1-Tl(2)-N11	86,5(3)
O11-Tl(1)-N1	108,7(3)	O11b-Tl(2)-O1	79,1(3)
O11-Tl(1)-N11	46,0(2)	O11b-Tl(2)-N1	80,9(3)
N1-Tl(1)-N11	76,4(3)	O11b-Tl(2)-N11	90,0(3)
O3a-Tl(1)-O3	70,0(3)	O2-S1-O1	116,5(6)
O3a-Tl(1)-O11	84,4(3)	O12-S11-O11	116,4(6)

Tabla 3: Algunas distancias de enlace (Å) y ángulos (°) en el sacarinato de talio.

Después del refinamiento convergente, los átomos de H (incluidos los del agua) se introdujeron en posiciones fijas con una distancia de 0,96 Å y los parámetros de desplazamiento isotrópicos de los mismos se mantuvieron fijos hasta alcanzar el refinamiento convergente final.

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRUCTURA

La estructura está formada por unidades que contienen dos cationes metálicos, dos aniones sacarinato y una molécula de agua. La Figura 2 ilustra esta unidad cristalográfica con algunos átomos adicionales de otras unidades adyacentes, que completan las esferas de coordinación del Tl(1) y del Tl(2). Ambos cationes son químicamente diferentes, el Tl(1) presenta coordinación 8 y el Tl(2) coordinación 5. Cada anión sacarinato actúa como ligando quelante. En el centro de la estructura se forma un anillo de cuatro miembros, [-Tl(1)-N-Tl(2)-N11-], característica estructural no observada anteriormente antes en otros complejos metálicos de la sacarina. Existen, también otros dos anillos, que contienen al átomo de Tl(1), [-Tl(1)-O3-C7-N1-] involucrando a uno de los iones sacarinato y [-Tl(1)-O11-S11-N11-] involucrando al otro anión.

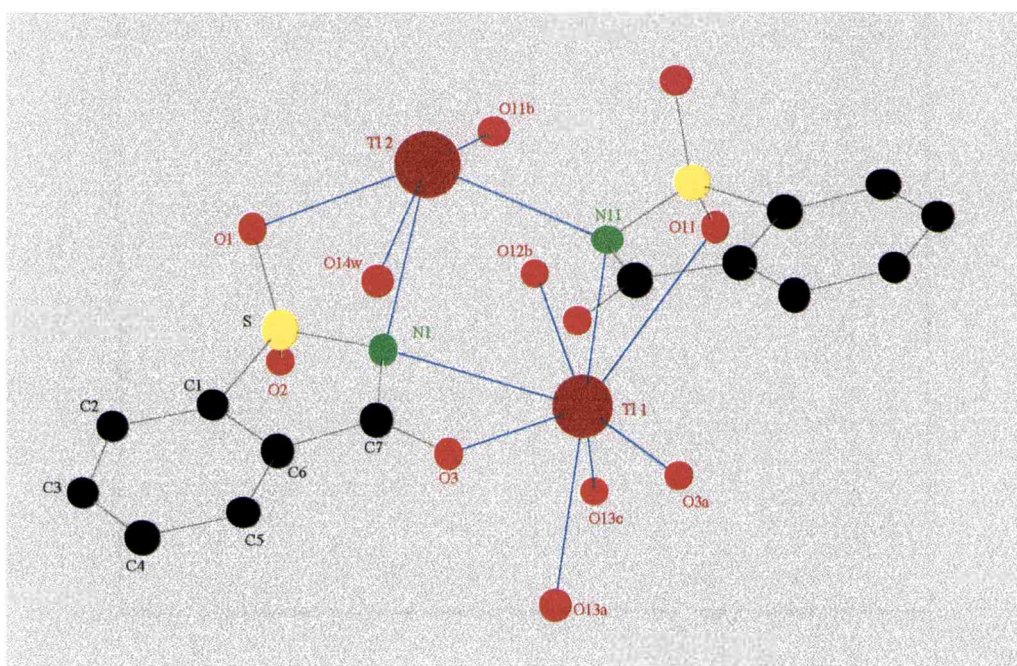


Figura 2: Estructura del [Tl₂(sac)₂(H₂O)]_n

El poliedro de coordinación del Tl(2) incluye dos átomos de nitrógeno, uno de cada anión, y tres átomos de oxígeno, uno del grupo carbonilo de uno de los sacarinatos, otro de la molécula de agua y el tercero del grupo sulfonilo de una molécula de ligando de otra unidad

estructural. Como se puede ver en la Figura 2, el par libre del metal ocupa una posición estereoquímicamente activa, localizado hacia la zona superior izquierda del dibujo, prácticamente opuesto al átomo de N. Su presencia se detecta por la ubicación del oxígeno de la molécula de agua (O14w), el cual está claramente desplazado; el ángulo N-Tl(2)-O14w = $75,7^\circ$ es mucho más pequeño que el valor esperado, de 90° . El ángulo de enlace O11b-Tl(2)-O14w, de $154,6^\circ$, confirma la posición mencionada para el par libre. De esta manera, el número de coordinación electrónica del Tl(2) es seis.

El Tl(1) difiere marcadamente del Tl(2). Su número de coordinación es ocho, uniéndose al nitrógeno y al oxígeno carbonílico de un anión sacarinato (N1 y O3), al nitrógeno y a un oxígeno sulfonílico de un segundo anión (N11 y O11) y a cuatro oxígenos de otras unidades estructurales (O12, O3a, O13a y O13c). El poliedro de coordinación del Tl(1) es altamente irregular, probablemente debido al amplio rango de distancias de enlace Tl-ligando ($2,73$ a $3,30$ Å) y a la presencia de varios anillos tensionados que incluyen dos ángulos muy cerrados.

El átomo de nitrógeno de cada sacarinato se enlaza con dos iones Tl^+ , resultando tetracoordinado, otra característica observada por primera vez en un complejo de este ligando. Los ángulos S-N-C ($111,0$ y $111,5^\circ$, en ambos aniones), son algo superiores a los de un tetraedro, debido a las tensiones del anillo de cinco miembros. Esto determina ángulos Tl-N-Tl pequeños ($96,5$ y $91,3^\circ$, respectivamente). El mencionado anillo y el catión no se encuentran en un mismo plano, los ángulos entre éste y los enlaces N-Tl son los siguientes: Tl(1)-N1 = $25,5^\circ$, Tl(2)-N1 = $64,0^\circ$, Tl(1)-N11 = $65,5^\circ$ y Tl(2)-N11 = $25,1^\circ$. Interesantemente, la dirección de los enlaces N-Tl, con respecto al anillo de 5 miembros, es la misma sin importar cuan diferente es la longitud del enlace (las distancias Tl(1)-N1 = $2,971$ Å y Tl(2)-N1 = $2,88$ Å son similares, mientras que Tl(1)-N11 = $3,30$ Å y Tl(2)-N11 = $2,787$ Å son muy diferentes).

Aunque los átomos de oxígeno sulfonílicos del sacarinato son menos propensos a coordinarse con metales que los oxígenos carbonílicos, en este caso ambos están igualmente involucrados en el enlace. Por otro lado, los quelatos $\text{N}\cdots\text{O}$ (carbonílicos) rara vez aparecen en sacarinatos metálicos. Los únicos ejemplos, hasta ahora conocidos, son el $[\text{Ba}(\text{sac})_2(\text{glyme})_3]_2$ ¹⁴, el $[\text{Pb}(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ¹⁵ y el $[\text{Pb}(\text{sac})_2(\text{ophen})(\text{H}_2\text{O})_2]$, presentado a continuación. En el primero, el ion bario está decacoordinado y en los otros casos el ion

¹⁴ Näther, C., Hauck, T. y Bock, H., *Acta Crystallogr.*, **C53**, 1244, (1997).

¹⁵ Jovanovski, G., Hergold-Brundic, A. y Kamenar, B., *Acta Crystallogr.*, **C44**, 63, (1998).

plomo está octacoordinado. Estos resultados sugieren que los quelatos de sacarina donde el ligando se une por los átomos de nitrógeno y oxígeno carbonílico, son factibles sólo cuando el metal presenta un alto número de coordinación. En otras palabras, el efecto quelato es algo selectivo, aparece en la unión con metales pesados, pero no con los livianos.

MEDIDAS CONDUCTIMÉTRICAS

Con el fin de verificar el grado de ionicidad del complejo, se realizaron medidas de la conductividad de soluciones acuosas del mismo, a 20 °C. La conductividad molar obtenida fue de 30 ohm^{-1} , lo cual muestra claramente una disociación despreciable del complejo en solución. Los valores esperados para un electrolito 1:1 son de alrededor de 100 ohm^{-1} ¹⁶. A modo de comparación, se realizaron medidas similares con una solución de sacarinato de sodio, para la cual se obtuvo un valor de aproximadamente 80 ohm^{-1} .

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midieron los espectros infrarrojos del ligando y del complejo, los que se presentan en las Figuras 3 y 4, respectivamente. En la Tabla 4 se detalla la posición de las bandas y su correspondiente asignación.

ESPECTRO INFRARROJO DEL SACARINATO DE SODIO

En este caso se comparó con el espectro de la sal de sodio del ligando, para reflejar las diferencias con un compuesto iónico. Se tuvo en cuenta la asignación del mismo ya publicada¹⁷.

La banda de gran intensidad en 1642 cm^{-1} , junto con el hombro que se observa en la misma zona (1629 cm^{-1}), corresponde al estiramiento del grupo carbonilo. Los modos de estiramiento del sulfonilo, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, se manifiestan como dos señales de gran

¹⁶ Oehme, F., *Angewandte Konduktometrie*, A. Hüthig Verlag, Heidelberg, p. 110, 1961.

¹⁷ Quinzani, O.V., Tarulli, S., Piro, O.E., Baran, E.J. y Castellano, E.E., *Z. Naturforsch.*, **52b**, 183, (1997).

intensidad, localizadas en 1258 y 1150 cm^{-1} , respectivamente. También se identifican otros modos de este último grupo: $\delta(\text{SO}_2)$ en 610 cm^{-1} , $\rho(\text{SO}_2)$ en 402 cm^{-1} (acoplado con el modo $\gamma(\text{CNS})$) y $\tau(\text{SO}_2)$ en 301 cm^{-1} .

Aparecen varios modos de deformación C-C-C y de estiramiento C-C. Las bandas del grupo CNS son en general de gran intensidad, excepto la deformación que es una señal débil.

Las bandas ubicadas en 1118, 1051, 970 y 775 cm^{-1} corresponden a diferentes modos de deformación del enlace C-H.

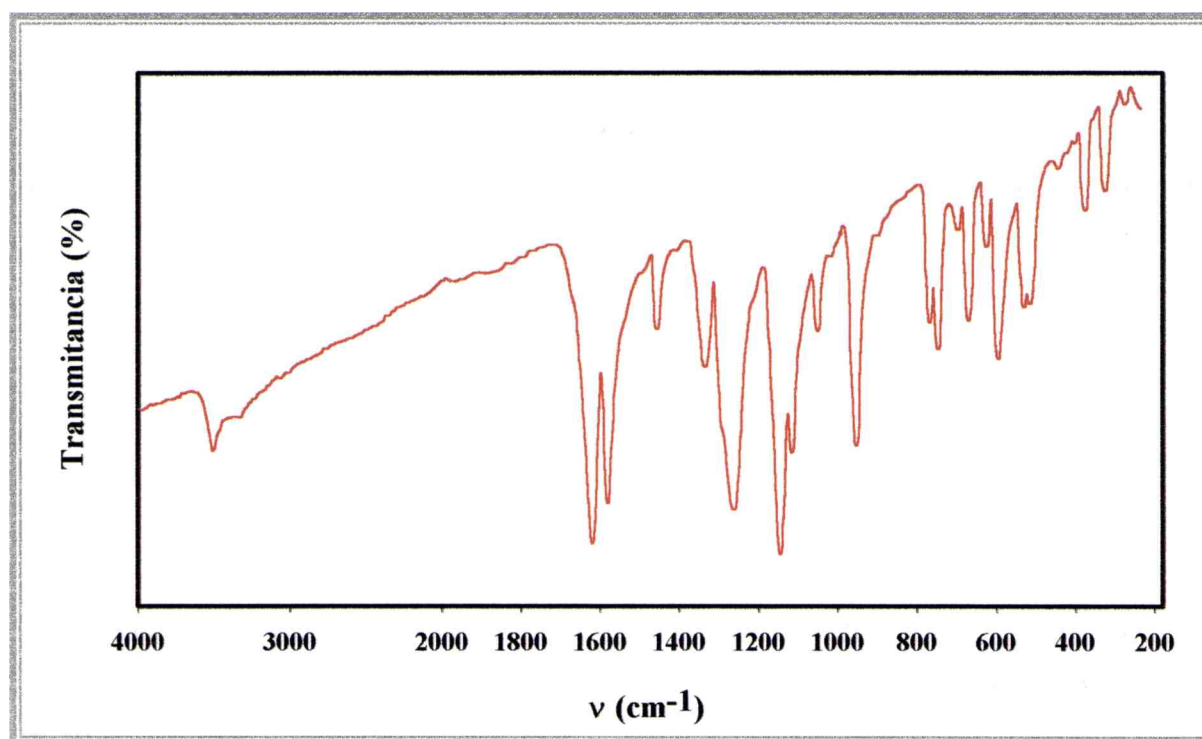


Figura 3: Espectro infrarrojo del sacarinato de sodio 4000 a 180 cm^{-1} .

ESPECTRO INFRARROJO DEL SACARINATO DE TALIO

En el complejo, las vibraciones de estiramiento del grupo carbonilo están claramente desplazadas a menores frecuencias, a pesar de que las distancias de enlace carbono-oxígeno son similares a las encontradas en el sacarinato de sodio^{18,19}. No obstante, no es fácil

¹⁸ Jovanovski, G. y Kamenar, B., *Cryst. Struct. Commun.*, **11**, 247, (1982).

¹⁹ Jovanovski, G. y Soptrajanov, B., *J. Mol. Struct.*, **174**, 467, (1988).

establecer correlaciones claras entre las distancias de enlace y las frecuencias de estiramiento C=O en los complejos de sacrinato, debido a que la posición de la banda del carbonilo es claramente dependiente del arreglo de enlace completo que presenta el ligando¹⁹.

Las vibraciones de deformación características de las moléculas de agua están seguramente superpuestas con las bandas intensas localizadas en 1618/1580 cm⁻¹. La banda intensa en 3510 cm⁻¹ y la banda media y ancha en 3346 cm⁻¹ se asignan a las vibraciones de estiramiento del enlace O-H. Solamente es posible asignar, tentativamente, uno de los modos de deformación del agua coordinada: la banda ubicada en 438 cm⁻¹ correspondería al $\rho(\text{H}_2\text{O})$.

Las vibraciones de estiramiento del grupo SO₂ aparecen en las zonas esperadas y como bandas únicas, de acuerdo con el hecho de que los ángulos de enlace OSO de los dos grupos estructuralmente no equivalentes, son prácticamente idénticos. Por otro lado, la posición de estas bandas, es comparable con la observada en el sacrinato de magnesio heptahidratado, el cual presenta distancias de enlace S-O y ángulos OSO similares^{18,20}.

Las bandas ubicadas en 1333 y 946 cm⁻¹ se asignan a los modos de estiramiento simétrico y antisimétrico de las unidades CNS del anión sacrinato, de acuerdo con lo propuesto en otros casos^{17,21}.

Las vibraciones metal-ligando están localizadas, seguramente en el rango espectral por debajo de los 250 cm⁻¹.

Resulta interesante mencionar que, a pesar de las características de coordinación totalmente inusuales del anión sacrinato, el patrón espectral general del sacrinato de talio no es muy diferente al del sacrinato de sodio ni tampoco al de muchos otros sacarinatos metálicos^{19,20,22}.

²⁰ Jovanovski, G., Tanceva, S. y Soptrajanov, B., *Spectrosc. Lett.*, **28**, 1095, (1995).

²¹ Quinzani, O.V., Tarulli, S., Marcos, C., García-Granda, S. y Baran, E.J., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **625**, 1848, (1999).

²² Tanceva, S., Jovanovski, G., y Soptrajanov, B., *Spectrosc. Lett.*, **25**, 927, (1992).

Sacarinato de sodio	Sacarinato de talio	Asignación
	3510 f 3346 m, a	$\nu(\text{OH})$
1642 mf 1629 h	1618 mf	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1590 f	1580 f	$\nu(\text{C}-\text{C})$
	1491 h	
1460 m	1453 m	$\nu(\text{C}-\text{C})$
	1407 md	
1336 m	1333 m	$\nu_s(\text{CSN})$
1290 m	1288 h	$\nu(\text{C}-\text{C})$
1258 mf	1264 mf	$\nu_{as}(\text{SO}_2)$
1150 mf	1143 mf	$\nu_s(\text{SO}_2)$
1118 f 1051 m	1113 m 1048 m	$\delta(\text{CH})$
1019 md	1017 md	$\nu(\text{C}-\text{C})$
970 f		$\gamma(\text{CH})$
950 m	946 mf	$\nu_{as}(\text{CNS})$
	893 md	
794 d		$\delta(\text{CO})$
775 m	769 m	$\delta(\text{CH})$
748 m	749 m	$\delta(\text{CCC})$
	701 d	
675 m	676 m	$\delta(\text{CCC})$
635 md	632 d	$\gamma(\text{CCC})$
610 m	604 f	$\delta(\text{SO}_2)$
543 d	542 m	$\delta(\text{CNS})$
530 m	526 m	$\gamma(\text{CCC})$
	460 md	
	438 md	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
	415 md	
402 f	393 m	$\rho(\text{SO}_2) + \gamma(\text{CNS})$
351 f	345 m	$\delta(\varphi-\text{S})$
301 d	295 d	$\tau(\text{SO}_2)$
260 m 235 d		

Tabla 4: Espectro infrarrojo del sacarinato de sodio y del sacarinato de talio: posición y asignación de las bandas.

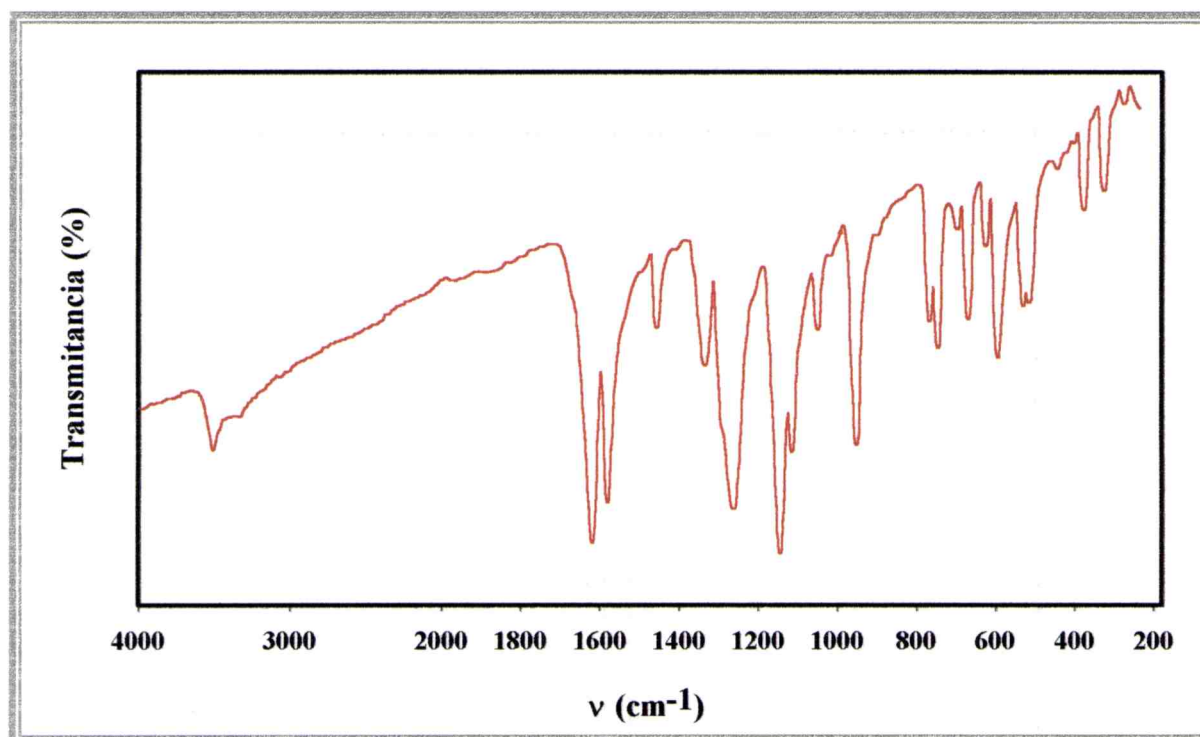


Figura 4: Espectro infrarrojo del sacarinato de talio en la región de 4000 a 180 cm^{-1} .

DIAQUA(O-FENANTROLINA)BIS(SACARINATO)PLOMO(II)

El plomo se conoce desde hace más de 5000 años y sus efectos tóxicos ya fueron señalados por los griegos, los árabes y los romanos. El Pb(II) tiene tendencia a unirse a los grupos -SH. Además, interfiere prácticamente en todas las etapas de la síntesis de las ferroporfirinas, afectando particularmente a la dehidratasa del ácido δ -aminolevulínico, que controla una de las etapas claves en la formación del anillo porfirínico y a la ferroquelatasa, que cataliza la incorporación del Fe(II) a la porfina. La intoxicación aguda con este elemento, produce vómitos y falta de apetito así como malfunción renal y desórdenes nerviosos⁹.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

El complejo se preparó agregando 15 mL de una solución acuosa, que contenía 0,379 g (1mmol) de acetato de plomo trihidrato, a 35 mL de una mezcla de sacarina (0,366 g/2 mmol), 1,10-fenantrolina monohidrato (0,234 g/1 mmol) y agua. El volumen de la mezcla

resultante se redujo a 35 mL sobre baño de agua. Al enfriar se obtuvieron monocristales transparentes y bien formados. Se los separó filtrando por succión, el producto se recrystalizó dos veces en agua y finalmente se secó al aire a temperatura ambiente.

DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Se utilizó un cristal transparente, de dimensiones 0,30 x 0,20 x 0,15 mm. Los datos se obtuvieron a 298 K en un difractómetro Siemens R3m/V, utilizando radiación monocromada de la línea $K\alpha$ del Mo ($\lambda = 0,71069$). Los parámetros cristalinos, las condiciones de la toma de datos y los resultados del refinamiento se resumen en la Tabla 5. Las coordenadas atómicas finales se presentan en la Tabla 6 y algunos ángulos y distancias de enlace en la Tabla 7.

Fórmula empírica	$C_{26}H_{18}N_4O_8S_2Pb$
Peso molecular (g/mol)	785,77
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c (N° 15)
a (Å)	25,797(5)
b (Å)	14,100(3)
c (Å)	7,368(1)
β (°)	75,15(1)
Volumen de la celda unitaria (Å ³)	2590,6(9)
Z	4
Densidad (calculada) (g/mL)	2,015
Coefficiente de absorción	66,42 cm ⁻¹
F (000)	1520
Rangos indexados	$0 \leq h \leq 36; 0 \leq k \leq 19; -9 \leq l \leq 9$
Reflexiones recolectadas	6594
Reflexiones independientes	3799
Reflexiones refinadas [$F > 3\sigma(F)$]	2539
Indíces R finales	$R1 = 0,032; wR2 = 0,044$

Tabla 5: Parámetros cristalográficos y refinamiento de la estructura para el $[Pb(sac)_2ophen(H_2O)_2]$.

Átomo	x	y	z
Pb	0,5000	0,18155(2)	0,7500
S1	0,6509(1)	0,2147(1)	0,8950(3)
O1	0,6787(3)	0,2740(5)	0,745(1)
O2	0,6394(3)	0,2571(5)	1,078(1)
O3	0,5616(2)	0,0279(4)	0,8139(9)
O4	0,5363(3)	0,1560(5)	0,378(1)
N1	0,5969(2)	0,1711(4)	0,855(1)
N11	0,4500(2)	0,3382(4)	0,8699(8)
C1	0,6844(2)	0,1058(5)	0,8965(9)
C2	0,7350(3)	0,0873(6)	0,918(1)
C3	0,7496(3)	-0,0076(7)	0,917(1)
C4	0,7156(3)	-0,0793(6)	0,896(1)
C5	0,6641(3)	-0,0597(5)	0,874(1)
C6	0,6496(2)	0,0355(5)	0,874(1)
C7	0,5985(3)	0,0757(5)	0,848(1)
C12	0,4022(3)	0,3377(5)	0,987(1)
C13	0,3743(3)	0,4193(6)	1,060(1)
C14	0,3975(3)	0,5047(5)	1,004(1)
C15	0,4490(3)	0,5096(4)	0,8781(9)
C16	0,4752(3)	0,5968(4)	0,811(1)
C17	0,4739(3)	0,4226(4)	0,8144(9)

Tabla 6. Coordenadas atómicas para el $[\text{Pb}(\text{sac})_2\text{ophen}(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Para obtener los parámetros de celda refinados, se utilizó una colección de 25 reflexiones a valores altos de 2θ . Se encontró absorción anisotrópica después de un barrido en psi en la reflexión $[2, 0, -2]$. Esta corrección se aplicó a todos los datos junto con la correspondiente a los efectos de Lorentz y polarización²³. La estructura molecular se resolvió con el método de Patterson-Fourier, utilizando el programa CAOS¹². Para los cálculos subsiguientes se realizaron refinamientos basados en la minimización de la función $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ con el esquema de peso $w = 1/(a + F_o + cF_o^2)$, donde a y c son del orden de $2 F_o(\text{min})$ y $2/F_o(\text{max})$, respectivamente¹³. Los parámetros de desplazamiento anisotrópico se refinaron para todos los átomos excepto los hidrógenos. Después del refinamiento convergente, los átomos de H se introdujeron en posiciones fijas con una distancia de 0,96 Å y los parámetros de desplazamiento isotrópicos de los mismos se mantuvieron fijos hasta alcanzar el

²³ Program Package Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc., Release 4.1.

refinamiento convergente final. Para los factores de dispersión atómica y los términos de dispersión anómala se tomaron de utilizaron datos bibliográficos²⁴.

Pb-O3	2,798(5)	O3-Pb-O4'	77,8(2)
Pb-O4	2,687(9)	O3-Pb-N11'	117,5(2)
Pb-N1	2,803(6)	O3-Pb-O3'	78,5(2)
Pb-N11	2,597(6)	O4-Pb-N11	118,3(2)
		O4-Pb-N11'	75,7(2)
N1-Pb-O3	47,7(2)	O4-Pb-O4'	164,2(2)
N1-Pb-O4	99,9(2)	N11-Pb-N11'	63,4(2)
N1-Pb-N11	110,6(2)	C7-N1-Pb	93,6(4)
N1-Pb-N1'	174,0(2)	C7-N1-S1	111,6(5)
N1-Pb-O3'	126,2(2)	C17-N11-Pb	119,7(5)
N1-Pb-O4'	79,3(2)	O2-S1-O1	115,3(5)
N1-Pb-N11'	74,8(2)	N1-S1-O1	111,5(4)
O3-Pb-O4	90,2(2)	N1-S1-O2	110,6(4)
O3-Pb-N11	148,9(2)	C7-O3-Pb	96,4(4)

Tabla 7: Algunas distancias de enlace (Å) y ángulos (°) en el [Pb(sac)₂ophen(H₂O)₂].

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRUCTURA

En este complejo se observan moléculas discretas con simetría cristalográfica impuesta por la estructura cristalina, puesto que los ejes binarios pasan a través del átomo de metal y hacen que la unidad asimétrica sea media molécula. Esto significa que la 1,10 fenantrolina, los dos aniones sacarinato y las dos moléculas de agua están relacionados por dichos ejes binarios.

El poliedro de coordinación del Pb(II) incluye los dos átomos de nitrógeno de la fenantrolina, dos átomos de oxígeno de dos moléculas de agua y dos pares de átomos nitrógeno/oxígeno de cada anión sacarinato (Figura 5). Es decir, ocho átomos ligantes alrededor del centro metálico. Los átomos de oxígeno de los sacarinatos, involucrados en el enlace, pertenecen a los grupos carbonilo y no se observan interacciones con los grupos

²⁴ *International Tables for X-Ray Crystallography*, Kynoch Press, Birmingham, Vol. 3, 1974.



corresponde a una configuración intermedia entre dos de estas geometrías típicas de coordinación ocho. Es posible que esta coordinación intermedia esté determinada por la presencia de varios ligandos bidentados con sitios de unión cercanos.

Los parámetros estructurales para los ligandos son similares a los encontrados en la 1,10 fenantrolina libre²⁶ y en otros sacarinatos complejos^{4,14,15,17,18,21,27,28,29}.

Como ya se mencionó, se conocen muy pocos compuestos en los cuales el anión sacarinato se une al metal a través del par N/O, el $[\text{Ba}(\text{sac})_2(\text{glyme})_3]_2$ ¹⁴, el $[\text{Pb}(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ¹⁵ y los dos complejos presentados aquí. En el segundo caso, los sacarinatos proveen 5 átomos de oxígeno, de los correspondiente grupos carbonilo y sulfurilo, y 2 átomos de nitrógeno. Las distancias Pb-N son de 2,588 y 2,698 Å, mientras que el enlace Pb-O(carbonilo) es de 2,469 Å. Estas distancias son algo más cortas que las observadas en el presente caso y la comparación de ambos conjuntos de valores indica un mayor carácter isobidentado para el sacarinato en el $[\text{Pb}(\text{sac})_2\text{o phen}(\text{H}_2\text{O})_2]$ que en el $[\text{Pb}(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

Como se puede ver en la Tabla 7, las distancias Pb-N(o phen) son más cortas que las Pb-N(sac). Por ello, se puede asumir que, en el complejo que se está discutiendo, el anión sacarinato está más débilmente enlazado al Pb(II) que en el $[\text{Pb}(\text{sac})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ debido a la capacidad enlazante de la 1,10 fenantrolina. Pero, interesantemente, en el caso del complejo de mercurio $[\text{Hg}(\text{sac})_2(\alpha,\alpha'-bipiridilo)], las distancias Hg-N(sac) son de 2,141 y 2,120 Å mientras que para Hg-N(bipy) son de 2,393 y 2,328 Å²⁸, mostrando un sacarinato más fuertemente enlazado. El catión $[\text{Cu}(\text{sac})(\text{bipy})_2]^+$ presenta el mismo comportamiento. Esta especie, con geometría de bipirámide trigonal, contiene dos enlaces Cu-N(bipy) de moléculas diferentes y un enlace Cu-N(sac), en el plano trigonal. Las distancias en este catión son las siguientes: Cu-N(bipy) = 2,072 y 2,095 Å y Cu-N(sac) = 2,015 Å²⁹. En estas dos especies el sacarinato actúa como ligando monodentado, mientras que en el $[\text{Pb}(\text{sac})_2\text{o phen}(\text{H}_2\text{O})_2]$ es bidentado y no puede penetrar demasiado en la esfera de coordinación como lo haría siendo monodentado, probablemente debido a un impedimento estérico.$

Para complejos de Pb(II) con o phen y bipy³⁰ se encuentra que los enlaces Pb-N van desde

²⁶ Tian, Y., Duan, C., Xu, X. y You, X., *Acta Crystallogr.*, **C51**, 2309, (1995).

²⁷ Starynowicz, P., *Acta Crystallogr.*, **C47**, 2063, (1991).

²⁸ Hergold-Brundic, A., Kamcnar, B. y Jovanovski, G., *Acta Crystallogr.*, **C45**, 556, (1989).

²⁹ Hergold-Brundic, A., Grupce, O. y Jovanovski, G., *Acta Crystallogr.*, **C47**, 2659, (1991).

³⁰ Allen, F.H., Bellard, S.A., Brice, M.D., Cartwright, B.A., Doubleday, A., Higgs, H., Hummelink, T., Hummelink-Peters, B.G., Kenard, O., Motherwell, W.D.S., Rodgers, J.R. y Watson, D.G., *Acta Crystallogr.*, **B35**, 2331, (1979).

2,40 a 2,89 Å y los ángulos N-Pb-N de 57,1 a 67,6 °. En los compuestos $\text{Pb}(\text{SCN})_2(\text{ophen})^{31}$ y $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2(\text{ophen})^{32}$ se encuentran valores similares.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midió el espectro infrarrojo del complejo, el cual se muestra en la Figura 6. En la Tabla 8 se presenta la posición de las bandas de dicho espectro, así como su correspondiente asignación.

ESPECTRO INFRARROJO DEL $[\text{Pb}(\text{SAC})_2\text{OPHEN}(\text{H}_2\text{O})_2]$

En el complejo, la vibración de estiramiento del enlace C=O presente en el sacarinato, está claramente desplazada a menores frecuencias con respecto a los valores en el sacarinato de sodio, lo que concuerda con su participación en el enlace. Interesantemente, las bandas relacionadas con los modos de deformación tipo “bending” y “wagging” de este mismo grupo resultan menos afectadas.

La vibración de deformación de las moléculas de agua está probablemente superpuesta con las bandas que aparecen en la región entre 1670-1571 cm^{-1} .

Las vibraciones de estiramiento características del grupo SO_2 se encuentran en los rangos usuales. Las señales en 1365 y 949 cm^{-1} se asignaron a los modos simétrico y antisimétrico de la unidad CNS del anión sacarinato, de acuerdo con lo propuesto en otros casos^{17,21}.

En la zona media del espectro, entre 1400 y 1600 cm^{-1} , se pueden identificar una serie de bandas muy fuertes y características, relacionadas con las vibraciones de los anillos de la 1,10 fenantrolina^{33,34}. La aparición de un hombro (1497 cm^{-1}) en el lado de menores energías de la banda ubicada en 1516 cm^{-1} es también característica de los complejos de ophen³³, al igual que la señal en 1347 cm^{-1} , la que, usualmente, no se ve afectada significativamente por la formación del complejo. Otras bandas características de la fenantrolina, también

³¹ Engelhardt, L.M., Furphy, B.M., Harrowfield, J.McB., Patrick, J.M. y White, A.H., *Inorg. Chem.*, **28**, 1410, (1989)

³² Engelhardt, L.M., Kepert, D.L. y Patrick, J.M. y White, A.H., *Austr. J. Chem.*, **42**, 329, (1989)

³³ Schilt, A.A. y Taylor, R.C., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **9**, 211 (1959).

³⁴ Krishnan, K. y Plane, R.A., *Spectrochim. Acta*, **25**^a, 831, (1969).

relacionadas con modos de los anillos, se localizadan en 1144 y 1221 cm^{-1} , mientras que las que se encuentran en la región entre 900 y 700 cm^{-1} pueden asignarse a las deformaciones del enlace C-H. El desdoblamiento de algunas de estas bandas es común en los complejos de ophen³³. Por otro lado, el doblete de intensidad media, ubicado en $726/719\text{ cm}^{-1}$, probablemente puede estar relacionado con la banda típica del ligando libre^{34,35}, que usualmente se desplaza cerca de 20 cm^{-1} al formarse el complejo³⁴.

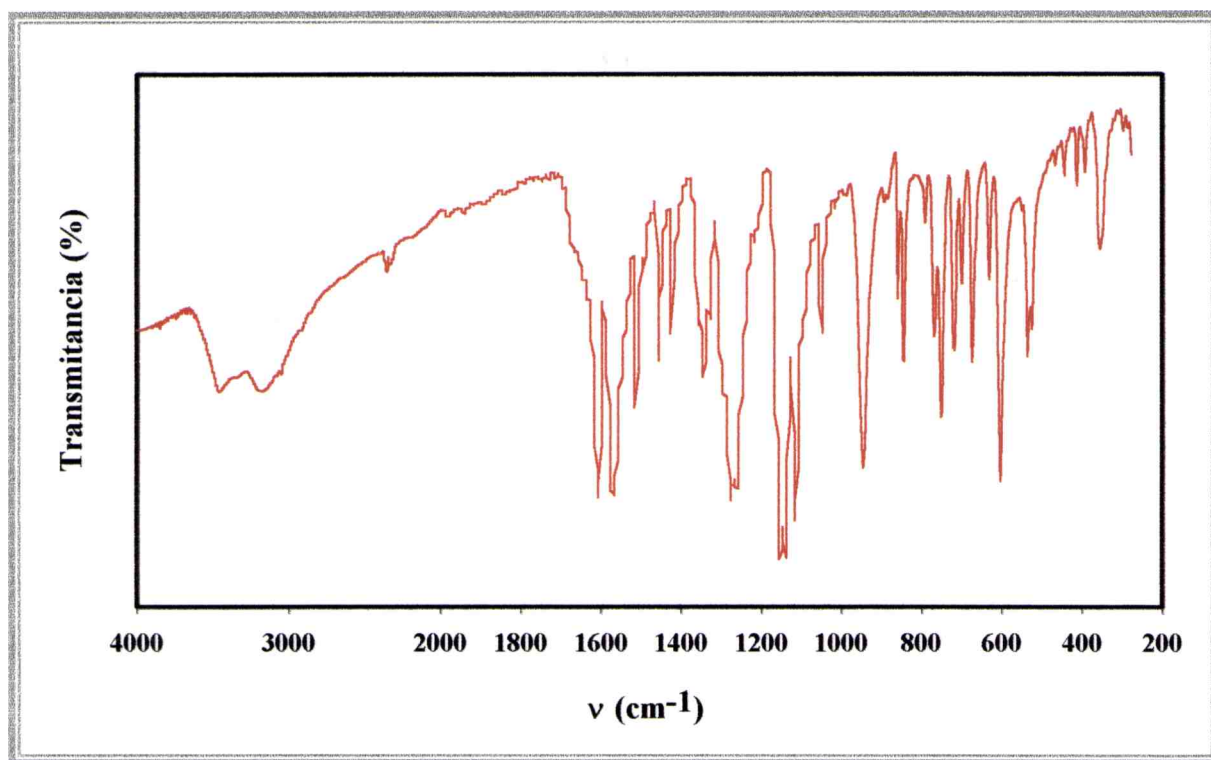


Figura 6: Espectro infrarrojo del $[\text{Pb}(\text{sac})_2\text{ophen}(\text{H}_2\text{O})_2]$ en la región de 4000 a 200 cm^{-1} .

³⁵ Grigg, E.C.M. y Hall, J.R., *Austr. J. Chem.*, **15**, 864, (1962).

Solamente uno de los modos tipo “rocking” de las moléculas de agua coordinadas pudo ser asignado con certeza. También resulta dificultoso realizar una asignación precisa de las vibraciones metal-ligando. Probablemente, dos de estas vibraciones corresponden a la banda intensa localizada en 358 cm^{-1} , parcialmente superpuesta con la banda siguiente perteneciente al sacarinato, y a la banda de intensidad media ubicada en 248 cm^{-1} , señales que pueden asignarse a los estiramientos Pb-N. Con fines comparativos, se puede mencionar que, en complejos de 1,10 fenantrolina con cationes divalentes de metales de la primera serie de transición³⁶, las vibraciones M-N se manifiestan alrededor de los 300 cm^{-1} mientras que en el complejo de Hg(II) se asignan al modo de estiramiento Hg-N, dos bandas situadas en 268 y 284 cm^{-1} ³⁴.

El doblete débil, localizado en $471/446\text{ cm}^{-1}$, podría estar relacionado con los enlaces Pb-O en los que participan las moléculas de agua.

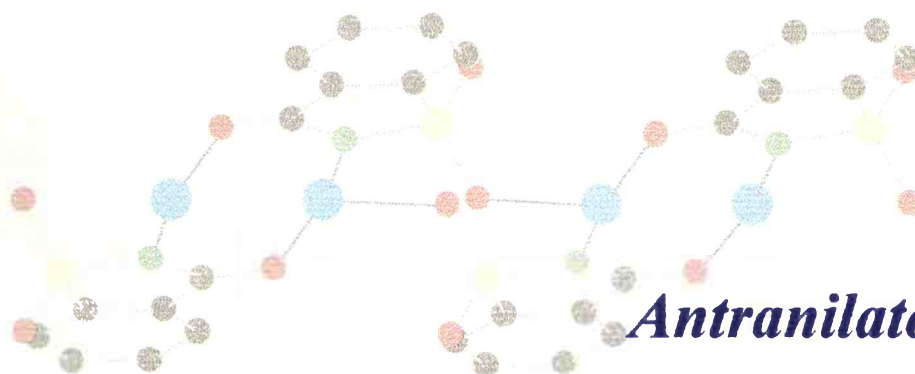
³⁶ Inskeep, R.G., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **24**, 763, (1962).

Sacarinato de sodio	$[\text{Pb}(\text{sac})_2\text{ophen}(\text{H}_2\text{O})_2]$	Asignación
3333 f	3467 f, a	$\nu(\text{OH})$
3264 f	3185 f	
3080 md	3077 md / 3058 f	$\nu(\text{CH})$
3050 md 3035 md 3012 md	3010 md	$\nu(\text{CH})$
	1670 h	
1642 mf / 1629 h	1609 mf	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1590 f		$\nu(\text{C}-\text{C})$
	1571 mf 1516 f 1497 d	$\nu(\text{phen})$
1460 m	1462 f	$\nu(\text{C}-\text{C})$
	1427 m 1417 d	$\nu(\text{phen})$
1336 m	1365 m	$\nu_s(\text{CSN})$
	1347 f 1334 m	$\nu(\text{phen})$
1290 m	1283 mf	$\nu(\text{C}-\text{C})$
1258 mf	1264 mf	$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$
	1221 d	$\nu(\text{phen})$
1150 mf	1157 mf	$\nu_s(\text{SO}_2)$
	1144 mf	$\nu(\text{phen})$
1118 f	1122 mf	$\delta(\text{CH})$
	1103 h	$\nu(\text{phen})$
1051 m	1054 m	$\delta(\text{CH})$
1019 md	1018 md	$\nu(\text{C}-\text{C})$
970 f	990 f	$\gamma(\text{CH})$
950 m	949 mf	$\nu_{\text{as}}(\text{CNS})$
	863 m / 850 f	$\nu(\text{phen})$
794 d	794 d	$\delta(\text{CO})$
775 m	773 m	$\delta(\text{CH})$
748 m	752 mf	$\delta(\text{CCC})$
	726/719 m 703 m	$\nu(\text{phen})$
675 m	677 f	$\delta(\text{CCC})$
635 md	634 m	$\gamma(\text{CCC})$
610 m	608 mf	$\delta(\text{SO}_2)$
543 d	558 d	$\delta(\text{CNS})$
	539 f	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
530 m	529 m	$\gamma(\text{CCC})$
	471/446 d	$\nu(\text{Pb}-\text{OH}_2)$
417 d	419 m	$\gamma(\text{CO})$
402 f	398 m	$\rho(\text{SO}_2)$
351 f		
	358 f	$\nu(\text{Pb}-\text{N})$
301 d	302 d	$\tau(\text{SO}_2)$
260 m	266 m	
	248 m	$\nu(\text{Pb}-\text{N})$
234 d / 185 m 170 m 139 m	235 d / 185 d 175 m 145 m / 117 d	

Tabla 8. Espectro infrarrojo del $[\text{Pb}(\text{sac})_2\text{ophen}(\text{H}_2\text{O})_2]$: posición y asignación de las bandas.

Capítulo 9

COMPLEJOS DE PLATA



Antranilato de plata

Sacarinato de plata

Chemical

Complexes of Silver

1. *Chemical*

2. *Chemical*

INTRODUCCIÓN

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS COMPUESTOS DE PLATA.

La plata, en diferentes formas, se ha utilizado por centurias como agente antimicrobiano. En el siglo XIX y en los comienzos del XX, las personas colocaban monedas de plata en sus barriles de agua para matar microbios y hacerla potable. Asimismo, en la antigüedad, se utilizaban vasijas y vasos de plata, seguramente con el mismo propósito.

Algunos compuestos de plata han encontrado interesantes aplicaciones farmacológicas, comenzando por la introducción del nitrato de plata en 1884, para el tratamiento de las cegueras infantiles (*ophthalmia neonatorum*), que significó, en su momento, un gran avance médico¹.

En la actualidad, el complejo de Ag(I) más importante y ampliamente utilizado es el sulfadiazinato de plata, introducido en 1968 para el tratamiento de quemaduras², demostrando

¹ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

² Fox, C.L., *Arch. Surg.*, **96**, 184, (1968).

poseer una actividad efectiva, especialmente sobre numerosas infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa*. Esto hizo que el compuesto fuera rápidamente aceptado por médicos y droguerías. Se lo comercializa en la forma de una crema con un 1% del producto en una base de un ungüento soluble en agua.

Baenziger y Strauss³ resolvieron la estructura cristalina de este complejo en 1976, confirmando su naturaleza polimérica, en la cual el catión Ag(I) se encuentra coordinado con tres átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno, con un segundo ion metálico muy cercano (distancia Ag-Ag de sólo $2,916 \text{ \AA}$), generando un entorno bipirámidal trigonal distorsionado alrededor de cada catión (Figura 1). La naturaleza polimérica del complejo lo hace prácticamente insoluble en agua y en solventes orgánicos; esta característica es un hecho crítico en su actividad farmacológica. Actualmente, se ha aceptado que la especie activa es la Ag(I) , generada por la lenta disociación del polímero. Debido a la insolubilidad del compuesto, esta liberación controlada produce una especie de “reservorio” de iones plata⁴.

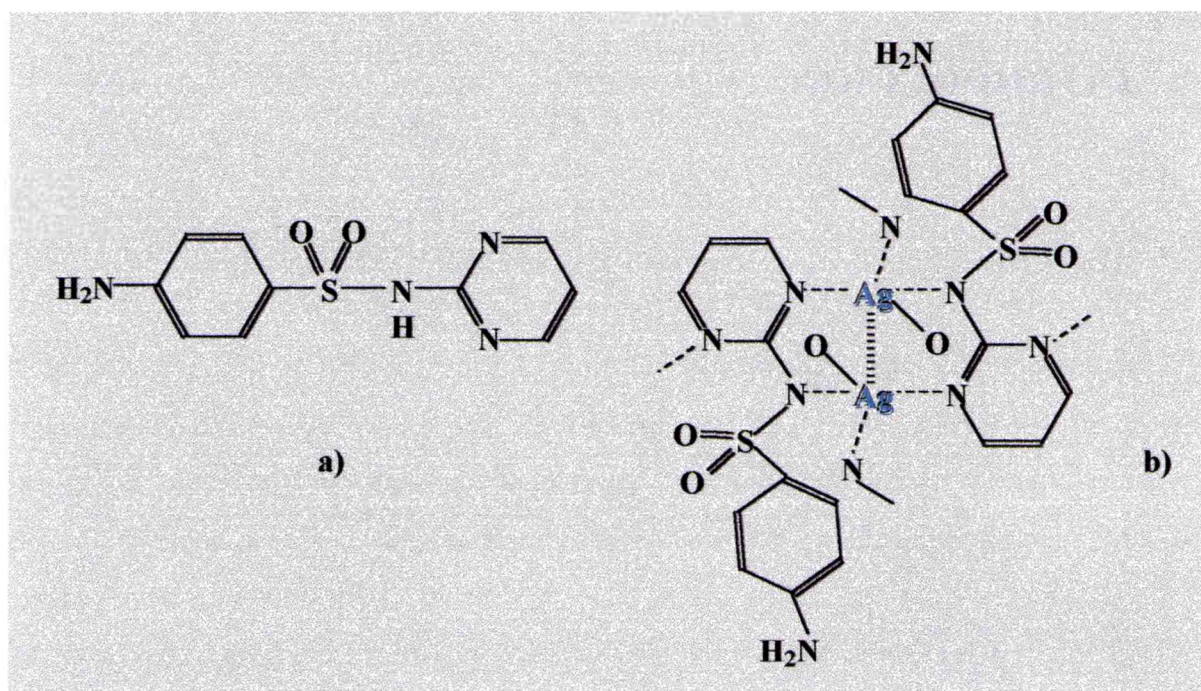


Figura 1: a) Esquema de la sulfadiazina, b) Esquema del sulfadiazinato de plata.

³ Baenziger, N.C. y Strauss, A.W., *Inorg. Chem.*, **8**, 1807, (1976).

⁴ Farrell, N., *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989.

COMPLEJOS DE PLATA

Teniendo en cuenta las características del sulfadiazinato de plata, resulta interesante el estudio de otros complejos poliméricos de este metal, los cuales podrían presentar una potencial actividad antibacterial.

ANTRANILATO DE PLATA

El ácido antranílico (ácido 2-aminobenzoico, Figura 2) es uno de los intermediarios en la biosíntesis del aminoácido triptofano y un precursor específico de los alcaloides acronidina y eskimianina. Es un marcador fluorescente, útil en estudios de sistemas biológicos. Además se lo utiliza en la fabricación de sacarina, colorantes, pigmentos, drogas químicas, perfumes y en la industria farmacéutica.

Debido a las propiedades farmacológicas intrínsecas de este ligando y teniendo en cuenta las peculiaridades estructurales de su complejo de Ag(I), pareció interesante abordar un estudio detallado del mismo.

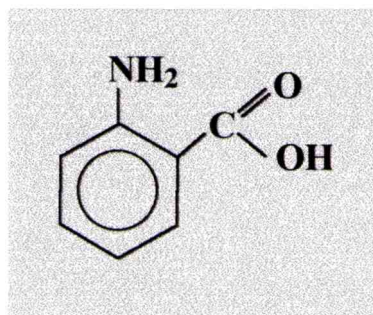


Figura 2: Esquema del ácido antranílico.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Se hicieron reaccionar 3,5 g (25,5 mmol) de ácido antranílico con una solución acuosa de hidróxido de sodio, preparada con 1,02 g (25,5 mmol) en 40 mL de agua destilada. La mezcla resultante se calentó hasta 65-70 °C. Luego, se le agregó, gota a gota, otra solución

acuosa conteniendo 4,33 g (25,5 mmol) de nitrato de plata, mientras se agitaba continuamente. El antranilato de plata precipitó inmediatamente en forma de un producto blanco floculento. Se lo separó por filtración y se lo lavó varias veces con agua destilada caliente. La composición del compuesto se confirmó por análisis elemental, coincidiendo con la fórmula $C_7H_6O_2N Ag$ (los resultados se muestran en la Tabla 1) y por difracción de rayos X, analizando el diagrama de polvos sobre la base de los parámetros cristalinos publicados⁵, mediante el programa POWDERCELL⁶.

Elemento	C	H	N
% experimental	34,45	2,55	5,66
% calculado	34,50	2,43	5,72

Tabla 1: Resultados del análisis elemental del antranilato de plata.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

Este complejo cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1/n$ con dos dímeros $[Ag_2(C_7H_6O_2N)_2]$ en la celda unidad. La unidad repetitiva consiste en un dímero centrosimétrico distorsionado, en el cual el ion $Ag(I)$ está unido a dos oxígenos de sendos carboxilatos, los cuales actúan como puente entre cationes, y a un nitrógeno de la función amina. La estructura se extiende en forma de una cadena polimérica en zig-zag (Figura 3).

Cada catión metálico se encuentra en el centro de una estructura plana trigonal distorsionada (distancias $Ag-O = 2,223$ y $2,409$ Å y $Ag-N = 2,301$ Å). La distancia $Ag-Ag$ en el dímero es de sólo $2,9128$ Å, mientras que la separación interdimérica $Ag-Ag$ es de $2,989$ Å⁵.

Este análisis estructural muestra que existe una estructura polimérica en el compuesto, pero con una menor coordinación del catión plata que en el complejo con sulfadiazina. No obstante, en ambos casos se observan interacciones $Ag-Ag$ similares.

⁵ Smith, G., Byriel, K.A. y Kenard, C.H.L., *Aust. J. Chem.*, **52**, 325, (1999).

⁶ Kraus, W. y Nolze, G., *J. Appl. Crystallog.* **29**, 301, (1996).

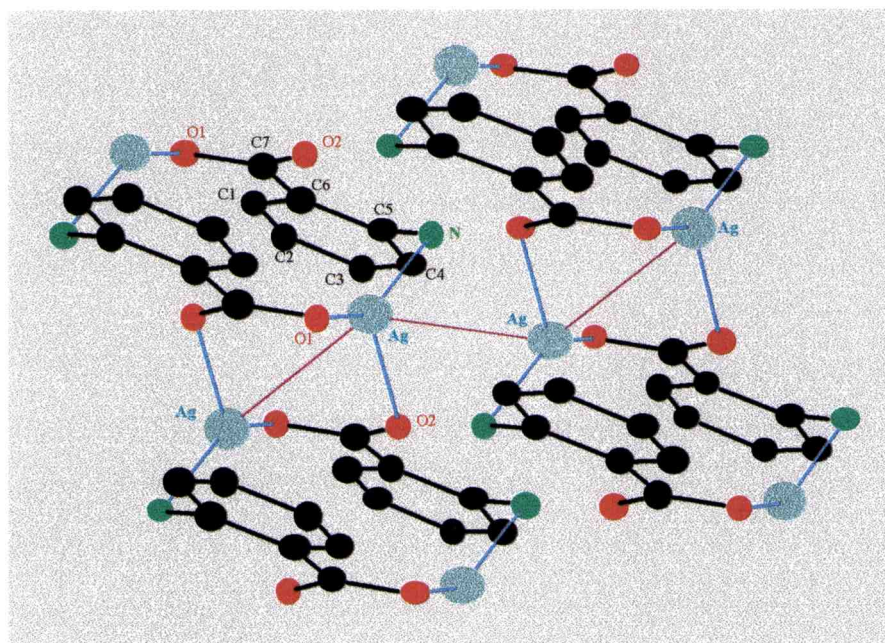


Figura 3: Estructura del antranilato de plata.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midieron los espectros infrarrojos del ligando y del complejo, los cuales se muestran en la Figura 4 y 5, respectivamente. En la Tabla 2 se presenta la posición de las bandas de dichos espectros, así como su correspondiente asignación. Lamentablemente, fue imposible obtener el espectro Raman del complejo, aún trabajando a bajas temperaturas, debido a que se descompone al ser irradiado con el láser.

ESPECTRO INFRARROJO DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

La asignación de las bandas de los espectros del ligando y del complejo está basada en datos bibliográficos generales^{7,8,9} y en estudios recientes sobre complejos relacionados^{10,11}.

⁷ Bellamy, L.J. *Ultrarot-Spektrum und Chemische Konstitution*, Steinkopf Vlg., Darmstadt, 1955

⁸ Lin-Vien, D.; Colthup, N.B.; Fateley, W.G. y Grasselli, J.D.; *The Handbook of Infrared and Raman Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, Boston, 1991.

⁹ Smith, B. *Infrared Spectral Interpretation*; CRC-Press; Boca Raton, 1999.

¹⁰ Torre, M.H., Kremer, E. y Baran, E.J., *Acta Farm. Bonaerense*, **18**, 245, (1999).

¹¹ Kamnev, A.A., Kuzmann, E., Perfiliev, Yu.D., Vankó, G. y Vértés, A., *J. Mol. Struct.*, **482/83**, 703, (1999).

En la zona de altas frecuencias, las bandas de estiramiento del grupo -NH_2 dominan claramente el espectro, las señales ubicadas en 3325 y 3240 cm^{-1} corresponden a $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$, respectivamente. También es posible asignar otras vibraciones características de este grupo, el $\delta_{\text{sciss}}(\text{NH}_2)$ en 1590 cm^{-1} , el $\rho(\text{NH}_2)$ en 1139 cm^{-1} y el $\gamma(\text{NH}_2)$ en 544 cm^{-1} .

Las vibraciones de estiramiento de los enlaces C-H son relativamente débiles, como es de esperar, y difíciles de identificar. Algunos modos de combinación, probablemente de los modos $\delta(\text{CH})$, se observan entre 2560 y 1930 cm^{-1} .

Las bandas ubicadas en 1664 y 1280 cm^{-1} corresponden a los estiramientos de los enlaces C-O doble y simple, respectivamente, pertenecientes al grupo carboxilato. Otros modos relacionados con la función ácida, relativamente fáciles de identificar son: $\delta(\text{OH})$ en 1367 y 932 cm^{-1} , $\nu(\text{C-CO}_2)$ en 1320 cm^{-1} y $\delta(\text{COOH})$ en 658 cm^{-1} .

Para el anillo, se pueden asignar varios modos C-C y C-H, los cuales aparecen en las regiones esperadas para los anillos bencénicos orto-sustituídos.

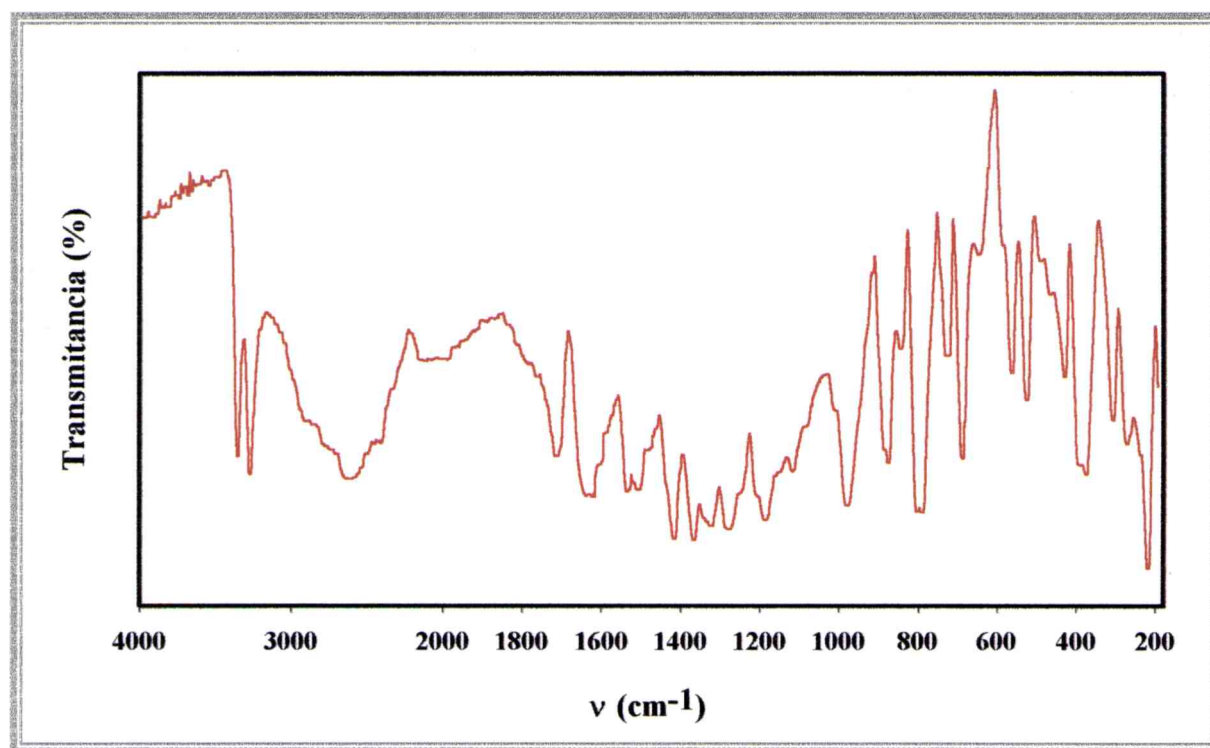


Figura 4: Espectro infrarrojo del ácido antranílico en la región de 4000 a 180 cm^{-1} .

ESPECTRO INFRARROJO DEL ANTRANILATO DE PLATA

Las bandas que corresponden a los estiramientos de la función amina, aparecen desplazadas hacia mayores frecuencias con respecto a las del ligando libre; esto coincide con la participación del grupo en el enlace con el metal. Otras vibraciones características del NH_2 , como los modos $\rho(\text{NH}_2)$ y $\gamma(\text{NH}_2)$, desaparecen al formarse el complejo. La deformación característica tipo “scissors” de este grupo se identifica como una banda muy fuerte en 1609 cm^{-1} , probablemente superpuesta con uno de los modos de estiramiento del anillo.

Las señales débiles que se observan entre 1920 y 1750 cm^{-1} corresponden a modos de combinación que involucran a los enlaces C-H.

El comportamiento de las bandas del carboxilato también está de acuerdo con las características estructurales del compuesto. Ambas vibraciones de estiramiento, $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, se manifiestan como señales muy intensas. La diferencia de energía entre ellas ($\Delta\nu = 193\text{ cm}^{-1}$) y el hecho de que ambas vibraciones resulten cercanas a los valores del ion libre, es característico de los grupos carboxilato que se unen a dos centros metálicos, formando un puente entre ellos^{10,12}. El modo de deformación de este mismo grupo se corre hacia menores frecuencias al deprotonarse y enlazarse al metal.

En la zona de bajas frecuencias, por debajo de los 500 cm^{-1} , se observa un cierto número de bandas, las cuales no resultan fáciles de asignar. Las ubicadas a menores frecuencias seguramente corresponden a modos externos (de red). Con el fin de identificar la posición de las vibraciones metal-ligando, las cuales se espera que aparezcan en esta región espectral, se realizó una comparación con el espectro del ligando libre. Este análisis muestra que dos bandas presentes en el espectro del complejo (330 y 235 cm^{-1}) no poseen equivalente en el ácido. Por lo tanto, estas bandas son tentativamente asignadas a los modos de estiramiento de los enlaces Ag-N y Ag-O, respectivamente.

¹² Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

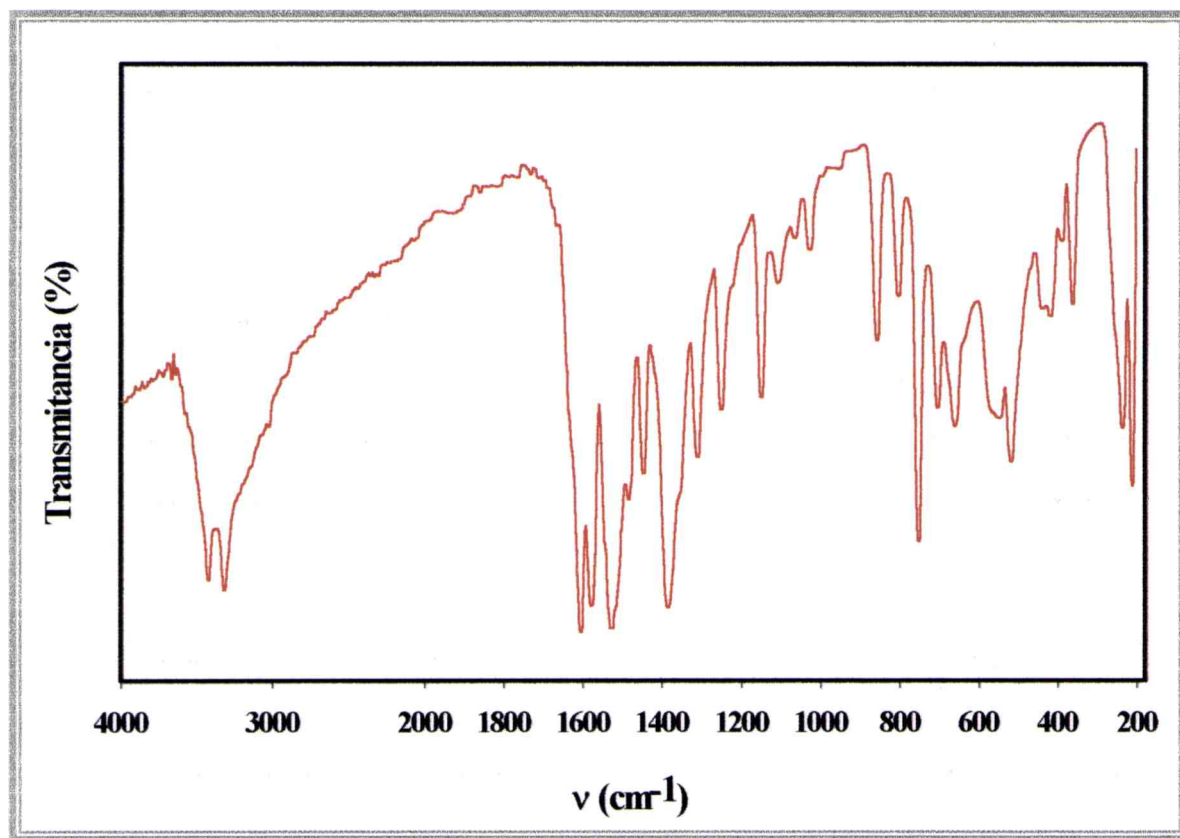


Figura 5: Espectro infrarrojo del antranilato de plata en la región de 4000 a 180 cm⁻¹.

Ácido antranílico	Antranilato de plata	Asignación
3325 mf	3427 mf	$\nu_{as}(\text{NH}_2)$
3240 mf	3325 mf	$\nu_s(\text{NH}_2)$
	3027 d	$\nu(\text{CH})$
2859 f, a		$\nu(\text{OH})$
2560 f, a	1920 md	Bandas de combinación
2062 m	1860 d	
1937 m	1750 md	
1664 f		$\nu(\text{C=O})$
1590 mf	1630 h	$\delta_{sciss}(\text{NH}_2) + \nu(\text{CC})_{\text{anillo}}$
	1609 mf	
	1582 mf	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$
1552 h	1532 mf	$\nu(\text{CC})_{\text{anillo}}$
	1522 h	
1485 m	1486 d	$\nu(\text{CC})_{\text{anillo}} + \delta(\text{CH})$
1460 m	1448 m	
	1389 mf	$\nu_s(\text{COO}^-)$
1367 f		$\delta(\text{OH})$
	1358 h	
1320 f	1312 m	$\nu(\text{C-CO}_2)$
1280 m		$\nu(\text{C-O})$
1234 f	1252 m	$\nu(\text{CN})$
1159 h	1151 m	$\nu(\text{CC})_{\text{anillo}} + \delta(\text{CH})$
1139 f		$\rho(\text{NH}_2)$
1098 d	1109 d	$\delta(\text{CH})$
1070 m	1067 md	
1032 h	1030 d	$\nu(\text{CC})_{\text{anillo}}$
932 mf		$\delta(\text{OH})$
842 mf	964 md	$\delta(\text{CH})$
833 mf	861 m	
803 m	807 m	
760 mf	756 mf	$\delta(\text{CH})$
695 f	707 m	$\gamma(\text{C-NH}_2)$
	664 m	$\delta(\text{CCC})$
		$\delta(\text{COOH})$
658 f		
619 d		
559 h	576 m	
	560 m	$\delta(\text{COO}^-)$
544 mf		$\gamma(\text{NH}_2)$
506 mf	523 m	
472 d	472 m	
449 d	435 d	
416 d	419 f	
380 m		
	330 f	Ag-N
304 m	304 f	
265 m		
	235 f	Ag-O
205 f	173 f	modos internos de red
184 f	146 d	
142 f	121 m	
111 m	87 f	
77 f		

Tabla 2: Espectro infrarrojo del ácido antranílico y del antranilato de plata: posición y asignación de las bandas.

SACARINATO DE PLATA

Ya se mencionaron, en el capítulo anterior, las características y propiedades de la sacarina. En este caso se presenta el complejo que el anión sacarinato forma con el catión plata.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Este compuesto se preparó mezclando soluciones acuosas calientes, en cantidades equimoleculares, de nitrato de plata y sacarinato de sodio^{13,14}. Al enfriar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se obtienen cristales transparentes con forma de aguja. La composición del compuesto se confirmó por difracción de rayos X, analizando el diagrama de polvos sobre la base de los parámetros cristalinos publicados¹⁴, mediante el programa POWDERCELL⁶

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

Esta estructura, de características muy interesantes, consiste en unidades diméricas, en las cuales cada ion Ag(I) está coordinado con el átomo de nitrógenos de un anión sacarinato y el oxígeno carbonílico de otro anión (Figura 6). Los dímeros están conectados por átomos de oxígeno de los grupos sulfonilo, generando cadenas infinitas. Como se puede ver en la Figura 6, cada catión Ag(I) presenta una coordinación AgNO₂, con un enlace largo [$d(\text{Ag-O}_{\text{sulfonilo}}) = 2,45 \text{ \AA}$] y dos más cortos [$d(\text{Ag-O}) = 2,22 \text{ \AA}$, $d(\text{Ag-N}) = 2,16 \text{ \AA}$]¹⁴

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midieron los espectros infrarrojo y Raman del complejo, los cuales se muestran en la Figura 7. En la Tabla 3 se presenta la posición de las bandas de dichos espectros, así como su correspondiente asignación.

¹³ Tanceva, S., Jovanovski, G. y Šoptrajanov, B., *Bull. Chem. Technol. Macedonia*, **12**, 11, (1993).

¹⁴ Weber, R., Giles, M. y Bergerhoff, G., *Kristallogr.*, **206**, 273, (1993).

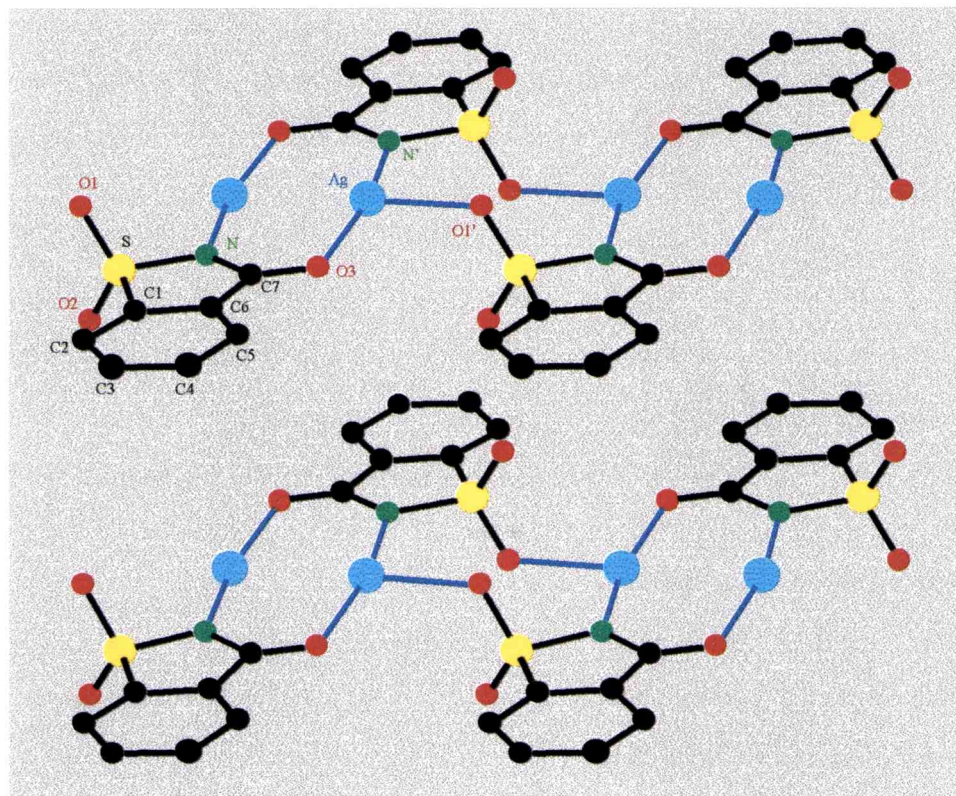


Figura 6: Estructura del sacarinato de plata.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL SACARINATO DE PLATA

La asignación de estos espectros se realizó, teniendo en cuenta algunos trabajos previos^{15,16,17} y bibliografía general^{7,8}, en base a las características estructurales del compuesto.

La vibración de estiramiento $\nu(\text{C}=\text{O})$, ubicada en 1612 cm^{-1} en el espectro IR, está claramente desplazada a menores número de onda. Un corrimiento similar se observa en el espectro Raman (de 1633 a 1591 cm^{-1}). Esto está en acuerdo con la participación del oxígeno carbonílico en el enlace con el metal, generándose una interacción que, obviamente, produce un debilitamiento del enlace $\text{C}=\text{O}$.

¹⁵ Binev, I.G., Stamboliyska, B.A. y Velcheva, E.A., *Spectrochim. Acta, Part A*, **52**, 1135, (1996).

¹⁶ Quinzani, O.V., Tarulli, S., Piro, O.E., Baran, E.J. y Castellano, E.E., *Z. Naturforsch.*, **52b**, 183, (1997).

¹⁷ Quinzani, O.V., Tarulli, S., Marcos, C., García-Granda, S. y Baran, E.J., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **625**, 1848, (1999)

Por otro lado, el modo $\nu(\text{C}=\text{O})$ presenta una energía similar a la medida en el $[\text{Pb}(\text{sac})_2\text{H}_2\text{O}]^{18}$ y en el $[\text{Pb}(\text{sac})_2\text{ophen}(\text{H}_2\text{O})_2]$ analizado en el capítulo anterior, compuestos en los cuales el oxígeno carbonílico también está involucrado en el enlace metal-ligando. Se ha demostrado que la posición de este estiramiento es claramente dependiente del arreglo de enlace completo que presenta el sacarinato y no de las interacciones específicas de los átomos de oxígeno¹⁹. No obstante, los valores relativamente bajos, encontrados en el complejo de $\text{Ag}(\text{I})$ y en los de $\text{Pb}(\text{II})$ mencionados, podrían estar originados en el poder polarizante particularmente fuerte de estos dos cationes con estructura electrónica de pseudo gas noble (reglas de Fajans)²⁰.

La vibración $\delta(\text{C}=\text{O})$ resulta menos afectada por la interacción con el centro metálico, aunque se observa un claro aumento de la intensidad de este modo, tanto en el espectro IR como en el Raman, después de la formación del complejo.

Interesantemente, a pesar de que el grupo NH deprotonado de la sacarina también participa del enlace, las vibraciones del grupo SCN resultan escasamente afectadas, observándose cambios en la intensidad.

El modo de estiramiento asimétrico del SO_2 aparece como un doblete, probablemente como consecuencia de su intervención en la generación de los puentes S-O-Ag (Figura 6). En los complejos de sulfinato (RSO_2^-) modentados, enlazados por el oxígeno, la vibración $\nu(\text{S}=\text{O})$ aparece prácticamente en la misma posición que el modo $\nu_s(\text{SO}_2)$ del anión libre, mientras que la correspondiente al estiramiento $\nu(\text{S-O-M})$ se desplaza a menores número de onda en comparación con la vibración $\nu_{as}(\text{SO}_2)$ del ligando libre. La diferencia de número de onda entre estos dos modos vibracionales usualmente es de entre 100 y 200 cm^{-1} .²¹ En el sacarinato de plata, el enlace $\text{S}=\text{O}$ terminal presenta la misma energía que $\nu_s(\text{SO}_2)$ en el anión libre, como es de esperar. Sin embargo, el valor principal de las componentes de las bandas, relacionadas al estiramiento S-O del puente S-O-Ag , es mayor que $\nu_{as}(\text{SO}_2)$ del sacarinato libre, nuevamente como consecuencia de su participación en el puente. Asimismo, la diferencia entre los dos valores ($\Delta\nu = 121 \text{ cm}^{-1}$) corresponde al rango esperado.

¹⁸ Tanceva, S., Jovanovski, G., y Soptrajanov, B., *Spectrosc. Lett.*, **25**, 927, (1992).

¹⁹ Jovanovski, G. y Soptrajanov, B., *J. Mol. Struct.*, **174**, 467, (1988).

²⁰ Huheey, J.E., Keiter, E.A. y Keiter, R.L., *Inorganic Chemistry. Principles of Structure and Reactivity* (4th edn). Harper Collins, New York, 1993.

²¹ Vizthum, G. y Lindner, E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 315, (1971).

El modo $\delta(\text{SO}_2)$ aparece menos afectado por la coordinación, aparece en el rango esperado para una vibración de su tipo⁸ y en la misma región que en otros complejos de sacarinato^{17,22}.

Muchos de los modos de estiramiento y deformación de C-C y C-H típicos de los anillos se observan en la misma posición que en el sacarinato de sodio y la sacarina libre^{17,14}.

La posición de las bandas de las vibraciones metal-ligando (Ag-N y Ag-O) no se pueden establecer con certeza. Seguramente, aparecen a muy bajas energías y probablemente se acoplan en algún grado con los modos externos del cristal (modos de red). En la región de bajos número de onda del espectro Raman, se pueden identificar dos líneas, en 265 y 199 cm^{-1} , que no aparecen en el espectro del sacarinato de sodio, las cuales podrían estar relacionadas con los modos mencionados.

²² Williams, P.A.M., Ferrer, E.G., Pasquevich, K.A., Baran, E.J., Chaia, Z., Castellano, E.E. y Piro, O.E., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **626**, 2509, (2000)

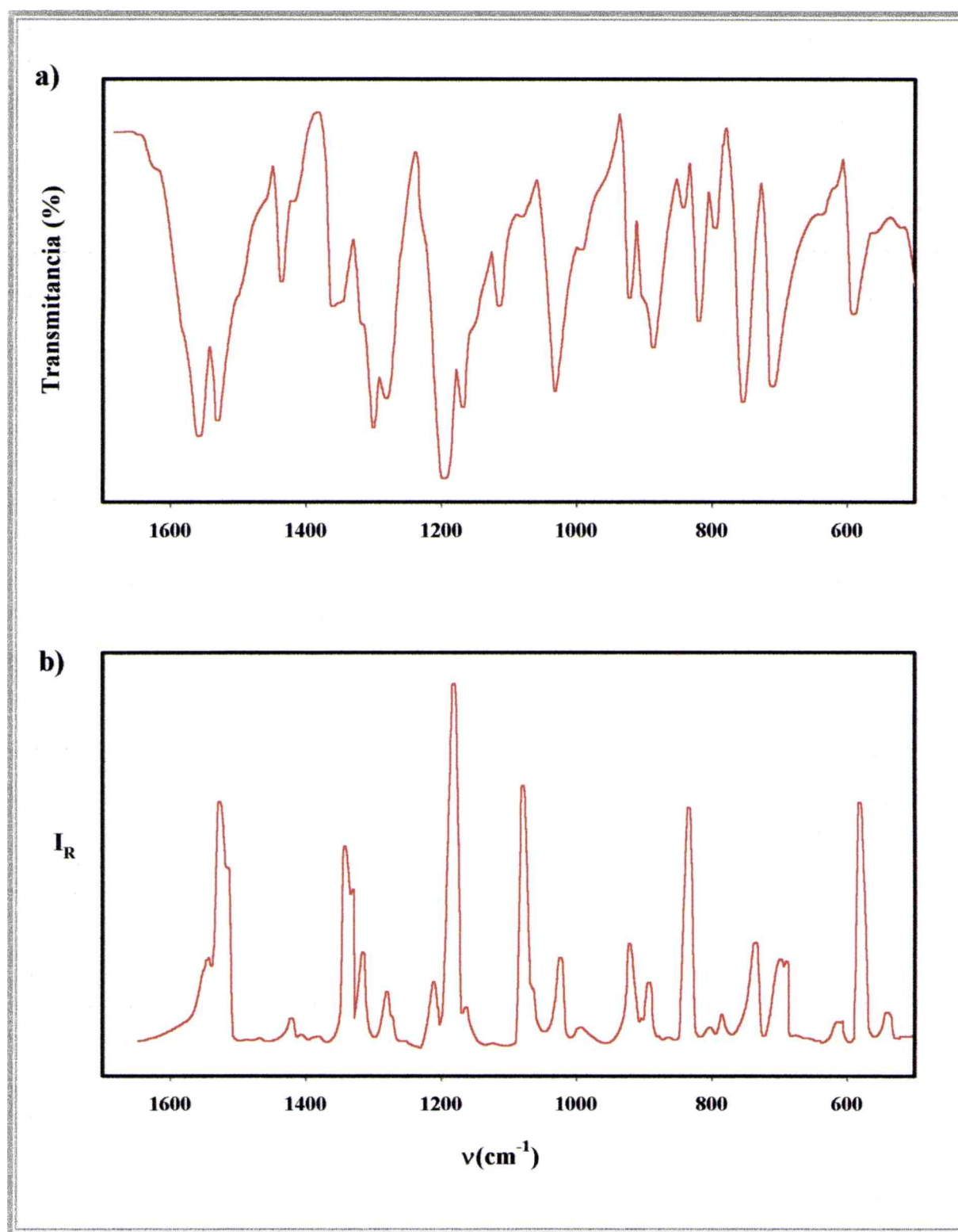


Figura 5: Espectros vibracionales del sacarinato de plata en la región de 1700 a 500 cm^{-1} .

Sacarinato de sodio		Sacarinato de plata		Asignación
IR	Raman	IR	Raman	
3333 f 3264 f				$\nu(\text{OH})$
3080 md 3050 md 3035 md 3012 md	3073 mf 3057 mf 3037 m 3013 d	3144 h 3087 d 3066 h	3172 d 3072 mf	$\nu(\text{CH})$
1671 h		1700 h		
1642 mf 1629 h	1648 d 1633 m	1640 h 1612 mf	1607 h 1591 f	$\nu(\text{C=O})$
1590 f 1460 m	1591 f 1459 d	1577 mf 1458 f 1434 h	1576 h 1462 d	$\nu(\text{C-C})$
1358 h 1343 h	1360 d 1348 h	1355 m	1361 f	
1336 m	1341 m	1338 h	1335 h	$\nu_s(\text{CSN})$
1290 m	1298 m	1304 h	1308 m	$\nu(\text{C-C})$
1258 mf	1251 m	1248 mf 1258 f	1279 d 1266 h	$\nu_{as}(\text{SO}_2)$
1150 mf	1155 f	1150 mf	1149 mf	$\nu_s(\text{SO}_2)$
1118 f	1119 d	1119 f 1097 h	1125 d	$\delta(\text{CH})$
1051 m 1019 md	1052 md 1020 m	1049 m 1007 d	1008 f 991 h	$\nu(\text{C-C})$
970 f	974 md		972 m	$\gamma(\text{CH})$
950 m	944 md	946 mf		$\nu_{as}(\text{CNS})$
		897 d	905 d	
794 d	796 md	803 f	807 m	$\delta(\text{C=O})$
775 m	776 md	778 h	782 d	$\delta(\text{CH})$
754 d 748 m		763 mf		$\delta(\text{CCC})$
706 d	712 f	706 m	709 f	$\nu(\text{C-C})$
675 m	675 md	675 mf	680 mf	$\delta(\text{CCC})$
635 md	637 md	644 m		$\gamma(\text{CCC})$
610 m	610 md	592 mf	592 m	$\delta(\text{SO}_2)$
543 d 530 m	541 m	537 mf	549 m 535 m	$\delta(\text{CNS}), \gamma(\text{CCC})$
461 m 417 d	455 md 418 h	449 d 422 h	425 d	$\gamma(\text{CO})$
402 f	404 m	387 f	395 f	$\rho(\text{SO}_2)$
362 h 351 f	355 d	347 h	331 d	

Tabla 3: Espectros vibracionales del sacarinato de sodio y del sacarinato de plata:
posición y asignación de las bandas.

ESTUDIO DE LA SOLUBILIDAD DE LOS COMPUESTOS DE PLATA

Resulta interesante comparar la solubilidad de los complejos investigados con la del sulfadiazinato de plata, el cual, como ya se mencionó, es el más importante y ampliamente utilizado fármaco de plata. Los tres compuestos presentan estructura polimérica.

El sulfadiazinato de plata se preparó mezclando soluciones etanólicas muy diluidas de nitrato de plata y sulfadiazina (2-sulfanilamidopiridina), las cuales se calentaron hasta ebullición previamente. Al enfriar lentamente la solución resultante, se obtiene un abundante precipitado cristalino³.

La solubilidad de los tres compuestos se determinó conductimétricamente²³, a 20 °C en agua. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Compuesto	Solubilidad (g/100 mL)	Kps
Antranilato de plata	0,039	$2,55 \times 10^{-6}$
Sacarinato de plata	0,019	$4,29 \times 10^{-9}$
Sulfadiazinato de plata	0,009	$6,35 \times 10^{-8}$

Tabla 4: Solubilidad (en agua a 20 °C) y Kps de los compuestos de plata.

Los resultados muestran claramente diferencias importantes de solubilidad entre el sulfadiazinato y los otros dos complejos de plata. No obstante, las solubilidades del antranilato y del sacarinato son, también, relativamente bajas. Esta característica, junto con su naturaleza polimérica, sugiere que ambos compuestos presentan una capacidad promisorio para la liberación lenta de plata, en preparaciones farmacológicas.

²³ Oehme, F., *Angewandte Konduktometrie*, A. Hüthig Verlag, Heidelberg, p. 110, 1961.

TERCERA PARTE

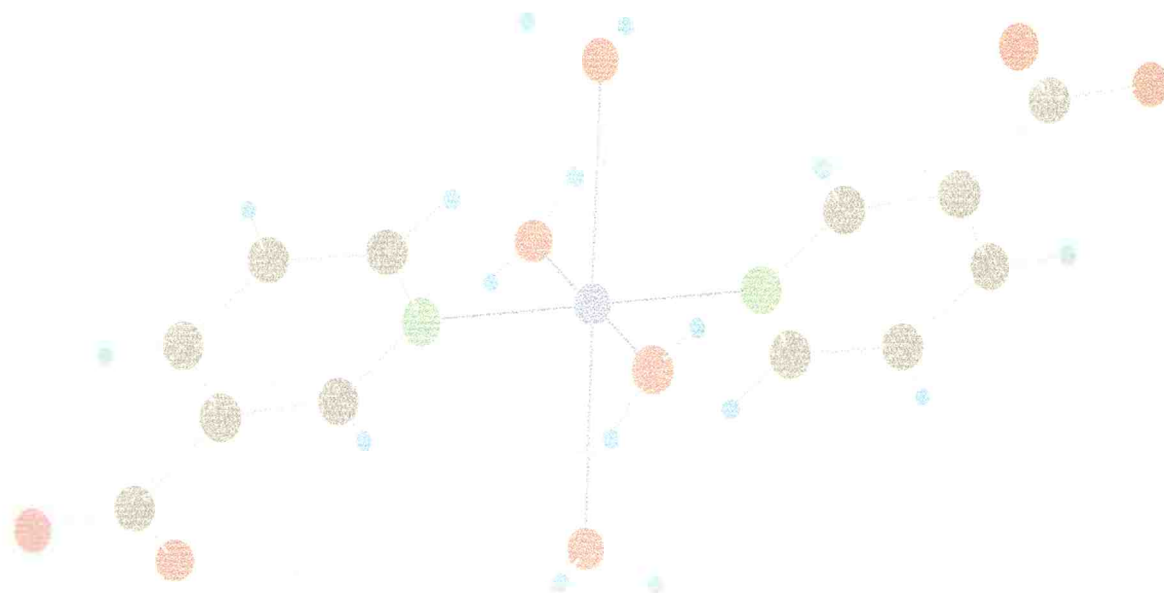
COMPLEJOS RELACIONADOS

CON EL FACTOR DE

TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Capítulo 10

NICOTINATOS METÁLICOS



Nicotinato de cromo

Nicotinato de cobre

INTRODUCCIÓN

SISTEMAS RELACIONADOS CON EL FACTOR DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

En 1955, Mertz y Schwarz¹ determinaron que al alimentar ratas con una dieta basada en levadura de *Torula* (levadura cultivada con azúcar y derivados de la madera), éstas presentaban intolerancia a la glucosa, en respuesta a una dosis intravenosa de la misma, además de una degeneración hepática, previamente identificada. Poco después se descubrió un factor dietario que revertía dicho desorden hepático pero no la intolerancia a la glucosa. Por esto, se creyó que debía existir otra sustancia que revertiera esta deficiencia, a la cual se la llamó factor de tolerancia a la glucosa o FTG². En 1959, estos mismos investigadores³

¹ Mertz, W. y Schwarz, K., *Arch. Biochem. Biophys.*, **58**, 504, (1955).

² Schwarz, K. y Mertz, W., *Arch. Biochem. Biophys.*, **72**, 515, (1957).

³ Schwarz, K. y Mertz, W., *Arch. Biochem. Biophys.*, **85**, 292, (1959).

identificaron que el metal activo del FTG era el ion Cr^{3+} . Asimismo, determinaron que tanto la levadura de cerveza como un polvo de hidrolizado de riñón de cerdo eran fuentes naturales de FTG, con lo que el ingrediente activo pudo ser concentrado a partir de ellos mediante tratamientos físicos y químicos. Cuando la sustancia intacta o el concentrado eran suministrados a las ratas deficientes, se restauraba en ellas el correcto metabolismo de la glucosa. Este efecto también se observaba al adicionar ciertos complejos inorgánicos de Cr(III) , a la dieta de los animales³.

Estudios realizados con FTG aislado a partir de levadura de cerveza, condujeron parcialmente a postular una asociación entre el cromo y la insulina y a la conclusión de que el FTG junto con la insulina y el receptor de la misma, formaban un complejo ternario, el cual estimulaba la función de la insulina^{4,5}. Por otro lado, se realizaron ensayos con este mismo material, con el fin de determinar la composición del FTG⁶. Los resultados parecían indicar que este factor era un complejo de Cr con el anión nicotinato y los aminoácidos glicina, cisteína y glutamato en relación 1:2:2:1:1, pero estos componentes solo correspondían al 88 % del material inicial. No obstante, a causa del procedimiento destructivo de separación, no se podía asegurar que esta fuese su composición real⁷. De acuerdo con Gonzalez-Vergara y colaboradores, quienes también intentaron aislar el FTG de levadura de cerveza, éste no consistía en un complejo de Cr y nicotinato; sus ensayos indicaban la presencia de triptofano o algún derivado del mismo⁸.

Debido a estas controversias y ante la dificultad de determinar correctamente la composición del FTG, ha surgido un notable interés en el estudio de complejos relacionados con el mismo. El “modelado” de sustancias con el ion Cr^{3+} u otro catión metálico complejoado con los ligandos mencionados y su posterior estudio, permitiría avanzar en la comprensión del funcionamiento del polémico “Factor de Tolerancia a la Glucosa”.

⁴ Mertz, W., *Nutr. Rev.*, **33**, 129, (1975).

⁵ Mertz, W., Toepfer, E.W., Roginski, E.E. y Polansky, M.M., *Fed. Proc.*, **33**, 2275, (1974).

⁶ Toepfer, E.W., Mertz, W., Polansky, M.M., Roginski, E.E. y Wolf, W.R., *J. Agric. Food Chem.*, **25**, 162, (1977).

⁷ Vincent, J.B., *Polyhedron*, **20**, 1, (2001).

⁸ Gonzalez-Vergara, E., Hegenauer, J. y Saltman, P., *Fed. Proc.*, **41**, 286, (1982).

NICOTINATOS METÁLICOS

El estudio de complejos de metales de transición con ligandos biológicamente activos en general, es importante debido a su uso potencial como fármacos en diferentes tratamientos. El interés en los nicotinatos metálicos surge a partir de la propuesta de que el nicotinato (3-carboxipiridina), anión del ácido nicotínico (Figura 1) forma parte del FTG. El avance en el conocimiento de la naturaleza del enlace entre un ion metálico y este ligando es de gran importancia para la correcta comprensión del funcionamiento de los sistemas biológicos que lo podrían contener.

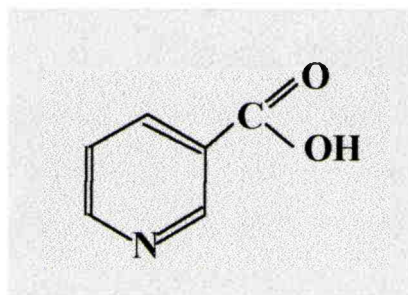


Figura 1: Esquema del ácido nicotínico.

NICOTINATO DE CROMO

El reconocimiento de que el cromo es esencial para los organismos superiores es relativamente reciente. La evidencia de su participación en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, así como en la activación de algunos sistemas enzimáticos, en el metabolismo tiroideo y en la estabilización de proteínas y ácidos nucleicos, ha aumentado en los últimos años⁹.

En la literatura han sido reportados numerosos trabajos sobre diferentes complejos de cromo con el anión del ácido nicotínico. En los mejor caracterizados, el nicotinato coordina con el Cr(III) de diferentes maneras: a través de los dos oxígenos del carboxilato, en forma de

⁹ Baran, E. J., *Química Bioinorgánica*, Mc Graw-Hill Interamericana de España, Madrid, 1995.

puente ($\mu\text{-O,O'}$)¹⁰ o actuando como ligando monodentado a través de un oxígeno del grupo carboxilato¹¹ o a través del nitrógeno del anillo piridínico¹².

En este caso se presenta el estudio del complejo identificado con la fórmula $[\text{Cr}(\text{nic})_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]$, donde nic es nicotinato, el cual se conoce, en la literatura nutricional, como nicotinato de cromo, en forma genérica. Debido a que este material se absorbe significativamente bien en mamíferos, su utilización como suplemento nutricional, en casos de deficiencia de cromo, ha aumentado considerablemente en años recientes^{13,14}.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Este complejo se preparó mezclando una solución acuosa de $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (2,0 g, 0,005 moles en 20 mL) con otra de ácido nicotínico (1,23 g, 0,01 moles en 20 mL) cuyo pH se ajustó a 6 con NaOH 2M. Ambas soluciones se calentaron previamente a 60 °C. Se continuó con el calentamiento, hasta que, al hervir, la solución verde resultante se tornó color azul, mientras que el pH disminuyó de 6 a 2,5. Al enfriar, se formó un precipitado color azul grisáceo, el cual, luego de 48 horas, se filtró, se lavó con agua y etanol y se secó en desecador al vacío¹⁵.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

El análisis elemental del sólido amorfo obtenido es consistente con la fórmula $[\text{Cr}(\text{nic})_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]$. Las medidas de espectros electrónicos reportados sugieren que el ligando coordinaría a través del grupo carboxilato y no a través del nitrógeno del anillo piridínico, como ocurre en el $[\text{Cr}(\text{II})(\text{nic})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ ¹⁵. Esta hipótesis está de acuerdo con la teoría de ácidos y bases duros y blandos: el Cr(II) es un ácido intermedio y se une preferentemente al N que, en el entorno en que se encuentra, es una base intermedia, el Cr(III), en cambio, es un ácido fuerte y prefiere coordinar con el grupo carboxilato que es una base fuerte¹⁶. Además, esta misma forma de coordinación aparece en el ion complejo

¹⁰ Gonzalez-Vergara, E., Hegenauer, J., Saltman, P., Sabat, M. y Ibers, J.A., *Inorg. Chim. Acta*, **66**, 115, (1982).

¹¹ Chang, J.C., Gerdon, L.E., Baenziger, N.C. y Goff, H.M., *Inorg. Chem.*, **23**, 2713, (1984).

¹² Broderick, W.E. y Legg, J.I., *Inorg. Chem.*, **24**, 3724, (1985).

¹³ Anderson, R.A., Bryden, N.A., Polansky, M.M. y Gautschi, K., *J. Trace Elem. Exp. Med.*, **9**, 11, (1996).

¹⁴ Olin, K.L., Stearns, D.M., Armstrong, W.H. y Keen, C.N., *Trace Elem. Electrolytes*, **11**, 182, (1994).

¹⁵ Cooper, J.A., Anderson, B.F., Buckley, P.D. y Blackwell, L.F., *Inorg. Chim. Acta*, **91**, 1, (1984).

¹⁶ Porterfield, W. W., *Inorganic Chemistry*, Academic Press, San Diego, 1993.

$[\text{Cr}_3\text{O}(\text{nicH})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^{+7}$, donde cada nicotinato actúa como puente entre dos centros de Cr(III), a través de los oxígenos del grupo carboxilato¹⁰. En la Figura 2 se muestra un esquema de la estructura propuesta para el nicotinato de cromo¹⁵.

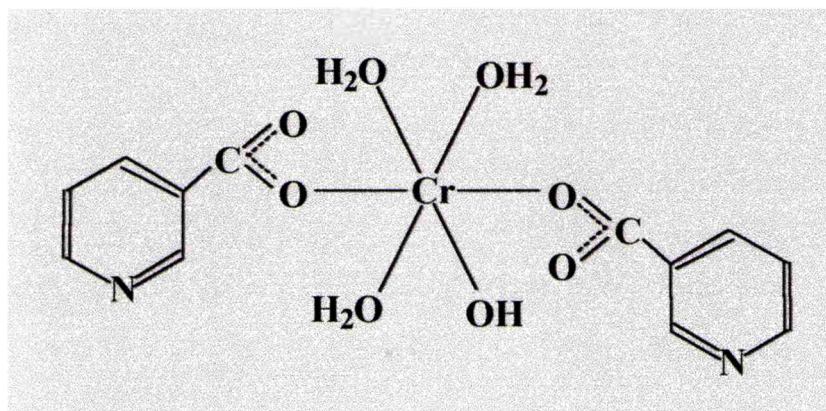


Figura 2: Esquema de la estructura del nicotinato de cromo.

NICOTINATO DE COBRE

Este compuesto se preparó con fines comparativos. El análisis de sus espectros vibracionales se utilizó para poder determinar las características estructurales del complejo equivalente de cromo.

SINTESIS DEL COMPUESTO

Para preparar este complejo se suspendieron 0,62 g (5 mmoles) de ácido nicotínico en 20 mL de agua destilada caliente (60 °C) y se agregaron aproximadamente 0,2 g de NaOH para lograr la completa disolución del ligando (pH final ~ 6). Luego se adicionaron 0,43 g (2,5 mmoles) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ disueltos en muy poca cantidad de agua, mientras se agitaba la solución. Inmediatamente se formó una suspensión color celeste. Se continuó agitando por dos horas, manteniendo la mezcla a 60 °C. Se enfrió hasta temperatura ambiente, el sólido obtenido se filtró y se dejó secar al aire¹⁷.

¹⁷ Waizumi, K., Takuno, M., Fukushima, N. y Masuda, H., *J. Coord. Chem.*, **44**, 269, (1998).

La pureza del producto se determinó comparando su difractograma con el obtenido con el programa POWDERCELL¹⁸.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

El compuesto cristaliza en el grupo espacial triclínico P-1 y la celda unidad consiste en una molécula discreta de trans $[\text{Cu(II)(nic)}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$ (Figura 3). La esfera de coordinación del Cu(II) es un octaedro elongado axialmente, con distorsión producida por efecto Jahn-Teller. Las posiciones ecuatoriales están ocupadas por dos moléculas de agua y por dos átomos de nitrógenos, uno por cada anión nicotinato y las axiales por otras dos moléculas de agua¹⁷.

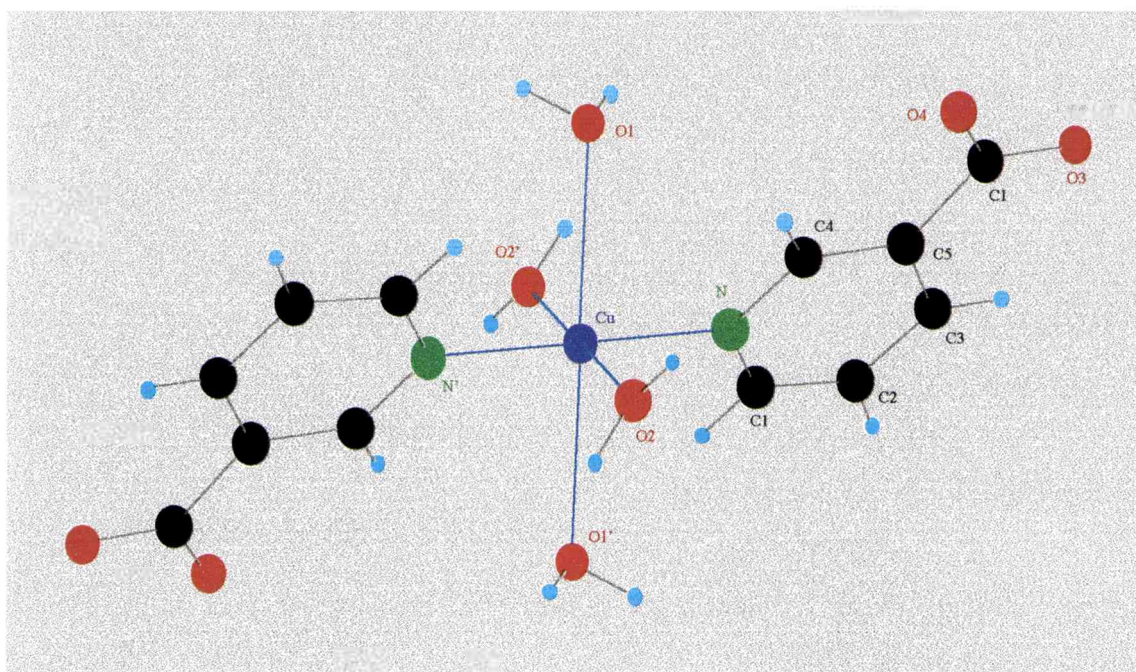


Figura 3: Esquema de la esfera de coordinación del Cu(II) en el $[\text{Cu(nic)}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$.

¹⁸ Kraus, W. y Nolze, G., *J. Appl. Crystallog.* **29**, 301, (1996).

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

Se midió el espectro infrarrojo del ligando, el cual se presenta en la Figura 4. Las Figuras 5 y 6 corresponden a los espectros infrarrojo y Raman de los nicotinatos de cromo y de cobre respectivamente. La posición de las bandas para todos los compuestos se encuentra detallada, junto con su asignación, en la Tabla 1.

ESPECTRO INFRARROJO DEL ÁCIDO NICOTÍNICO

Por sus características estructurales, el ácido nicotínico presentará los modos típicos de un heterociclo aromático (piridina) y del grupo carboxilato (Figura 1). Para realizar la asignación se tuvo en cuenta datos bibliográficos generales^{19,20} y artículos sobre compuestos relacionados^{21,22}.

En la zona alta del espectro se pueden identificar los modos de estiramiento de los enlaces C-H y O-H del COOH, como bandas anchas y poco definidas, ubicadas aproximadamente en 3069 y 2424 cm^{-1} , respectivamente.

El grupo COOH presenta sus dos modos de estiramiento característicos en las regiones esperadas: la banda muy intensa, ubicada en 1711 cm^{-1} , corresponde a $\nu(\text{C}=\text{O})$ y la señal, también de gran intensidad, en 1322 cm^{-1} se asigna a $\nu(\text{C}-\text{O})$. Asimismo, es posible asignar otras vibraciones de este grupo: la deformación del enlace O-H, en 1448 cm^{-1} ; la deformación tipo “scissors” de COOH, en 809 cm^{-1} y la deformación tipo “wagging” de CO₂, en 640 cm^{-1} .

Entre 1595 y 1490 cm^{-1} se observan una serie de bandas asignables a los modos de estiramiento del anillo heteroaromático. Con relación a esta misma función, la señal intensa ubicada en 1036 cm^{-1} corresponde al modo vibracional conocido como respiración del anillo.

¹⁹ Lin-Vien, D.; Colthup, N.B.; Fateley, W.G. y Grasselli, J.D.; *The Handbook of Infrared and Raman Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, Boston, 1991.

²⁰ Smith, B. *Infrared Spectral Interpretation*; CRC-Press; Boca Raton, 1999.

²¹ Lever, A.B.P., Lewis, J. y Nyholm, R.S., *J. Chem. Soc.*, 5262, (1962).

²² Gelfand, L.S., Iaconianni, F.J., Pytlewski, L.L., Specia, A.N., Mikulski, C.M. y Karayannis, N.M., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **42**, 377, (1980).

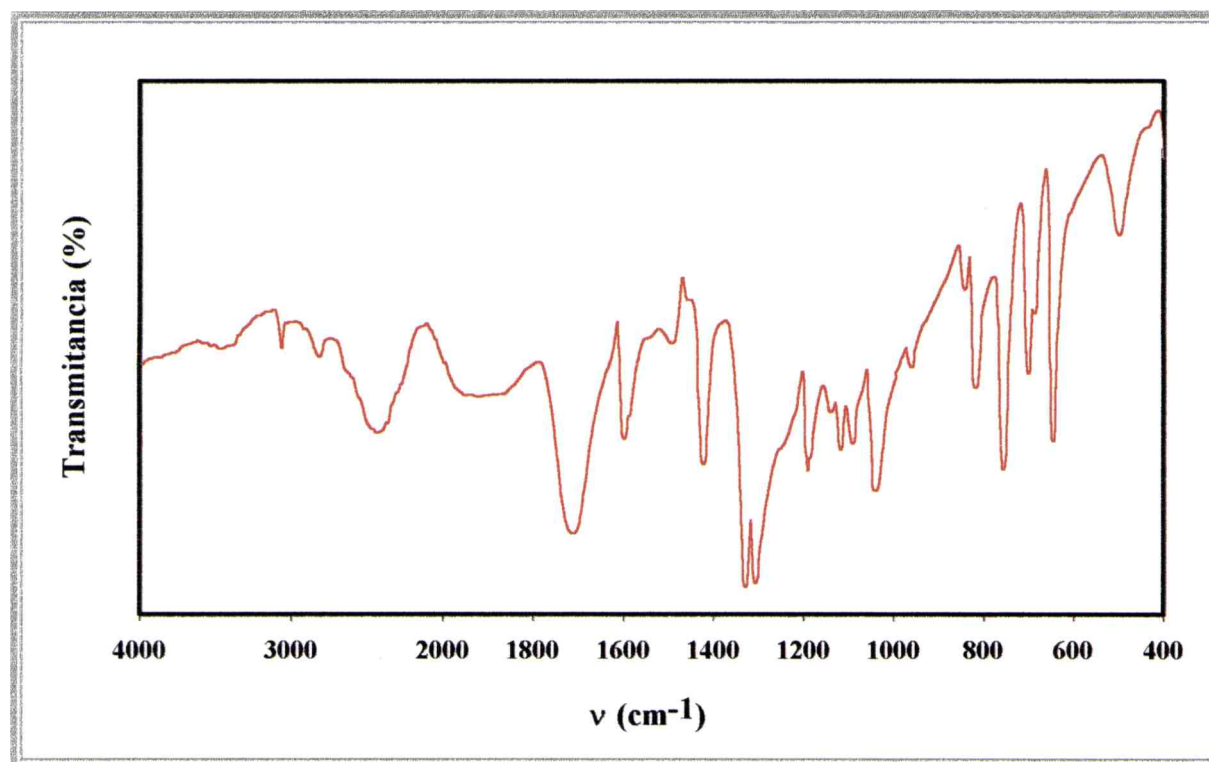


Figura 4. Espectro infrarrojo del ácido nicotínico en la región de 4000 a 400 cm^{-1} .

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DE LOS COMPUESTOS

Los espectros de los dos complejos son similares, con algunas diferencias en las bandas de los grupos involucrados en el enlace con el centro metálico, debido a que no presentan la misma forma de coordinación.

En la zona alta de los espectros infrarrojos aparece una banda que corresponde al estiramiento de los OH del agua de coordinación. La señal del modo ν_{OH} del COOH desaparece al igual que las deformaciones de este mismo grupo, coincidiendo con la deprotonación del mismo.

Los modos de estiramiento del anillo se manifiestan en la misma región que para el ligando libre, con pequeños corrimientos. La posición de la banda asignada a la respiración del anillo tampoco se modifica significativamente. En general, la ubicación de esta banda se confirma con el espectro Raman, ya que corresponde a la señal de mayor intensidad del mismo¹⁹.

Las bandas asignadas a los modos de estiramiento del carboxilato aparecen desplazadas con respecto a las del ácido nicotínico, pero de manera diferente en los dos complejos. Aunque en los dos casos se observa una disminución en el número de onda de la banda correspondiente a $\nu(\text{C}=\text{O})$ ($\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ en los complejos) y un aumento en la correspondiente a $\nu(\text{C}-\text{O})$ ($\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ en los complejos), los valores de estos corrimientos y de $\Delta\nu$ ($\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$) son diferentes. Teniendo en cuenta que el valor de $\Delta\nu$ para el nicotinato de sodio²³ es de 240 cm^{-1} , podemos decir que en el caso del nicotinato de cobre esta diferencia ($\Delta\nu = 260\text{ cm}^{-1}$) concuerda con el hecho de que el ligando no está unido al catión metálico por el grupo carboxilato, ya que es cercana al valor del compuesto iónico. Para el compuesto de cromo, las medidas electrónicas indican que el ligando se une a través del grupo carboxilato, como ya se mencionó anteriormente. De acuerdo al valor de $\Delta\nu$ (240 cm^{-1}), muy cercano al valor iónico, esta unión tendría que ser en forma de puente, es decir que ambos oxígenos estarían unidos a diferentes centros metálicos²⁴. Esto originaría una estructura polimérica o similar a la del $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{nicH})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^{7+10}$.

Las vibraciones metal-ligando se observan por debajo de los 600 cm^{-1} y son difíciles de identificar. Las bandas ubicadas en $523\text{ (IR)}/520\text{ (Raman)}\text{ cm}^{-1}$ para el nicotinato de cromo y en $562\text{ (IR)}\text{ cm}^{-1}$ para el compuesto de cobre, corresponderían al modo de estiramiento $\text{M}-\text{OH}_2$, debido a que se manifiestan en la misma zona y además están ausentes en el ligando libre. La vibración de estiramiento $\text{Cr}-\text{O}(\text{COO}^-)$ se podría asignar a la banda ubicada en 350 y 345 cm^{-1} en los espectros infrarrojo y Raman, respectivamente, considerando datos publicados relacionados con otros complejos de cromo²⁵. Las señales que se observan en 327 cm^{-1} en el infrarrojo y en 341 cm^{-1} en el espectro Raman podrían atribuirse al modo $\nu(\text{Cu}-\text{N})$, estos valores son cercanos a los reportados para compuestos similares²⁶.

Galuszka y col.²⁷ reportaron la preparación y análisis espectral de varios complejos de cromo relacionados con el FTG. Uno de ellos podría ser el nicotinato de cromo objeto de este estudio, aunque la asignación del espectro IR de este compuesto resulta escasa. No obstante, los resultados obtenidos en este trabajo, mencionados anteriormente, indicarían que la especie de Cr(III) estudiada tiene una estructura más compleja que la postulada originalmente, tratándose, probablemente de una especie polimérica.

²³ Sandhu, G.K. y Boparoy, N.S., *J. Organomet. Chem.*, **420**, 23, (1991).

²⁴ Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

²⁵ Singh, D.P. y Rana, V.B., *Polyhedron*, **14**, 2901, (1995).

²⁶ Allan, J.R., Baird, N.D. y Kassyk, A.L., *J. Thermal Anal.*, **16**, 79, (1979).

²⁷ Galuszka, G., Cieslak-Golonka, M., Szlag, A., Starosta, J. y Wojciechowska, A., *Polyhedron*, **17**, 3785, (1998).

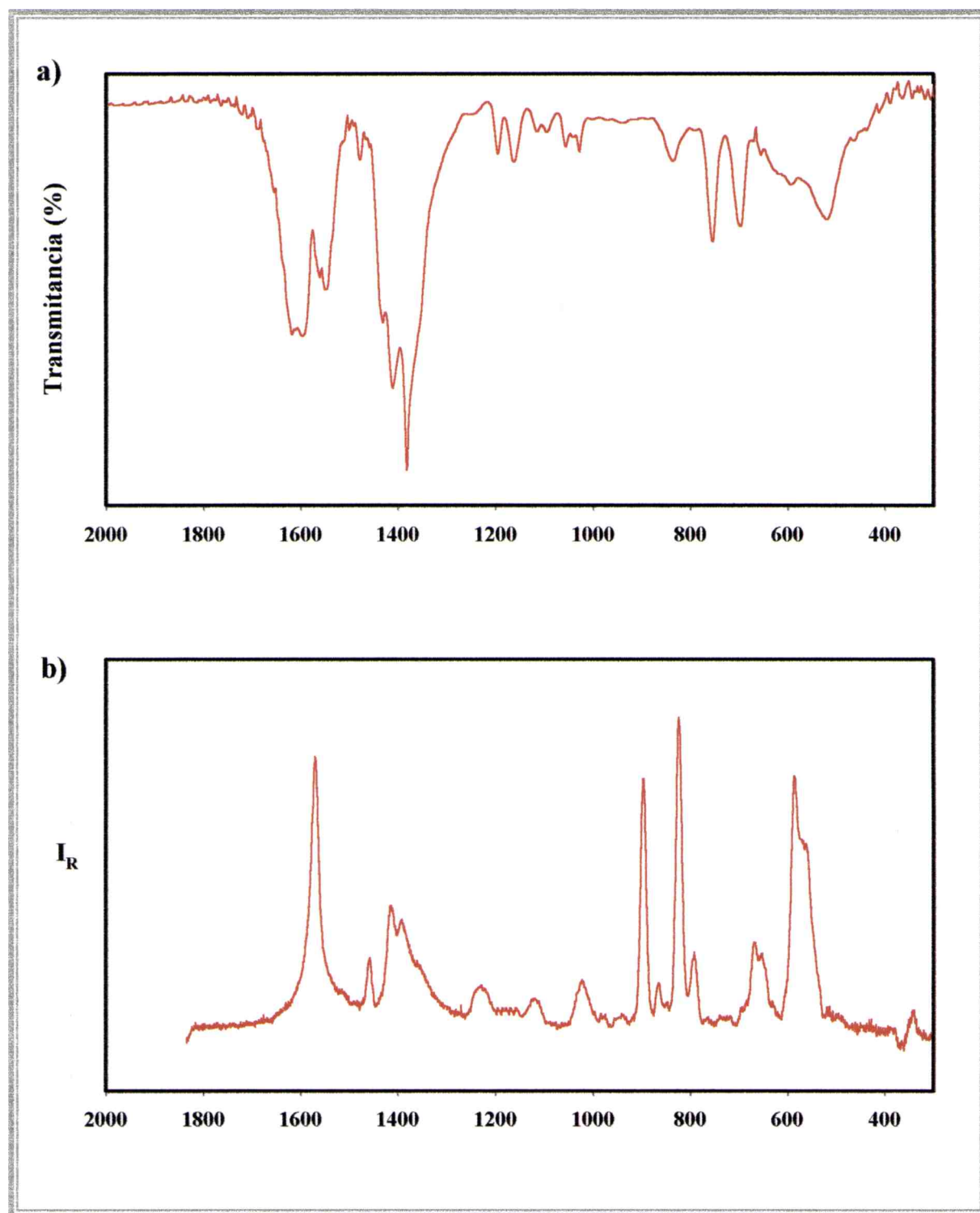


Figura 5: Espectros vibracionales del nicotinato de cromo en la región de 2000 a 300 cm^{-1}

a) infrarrojo, b) Raman

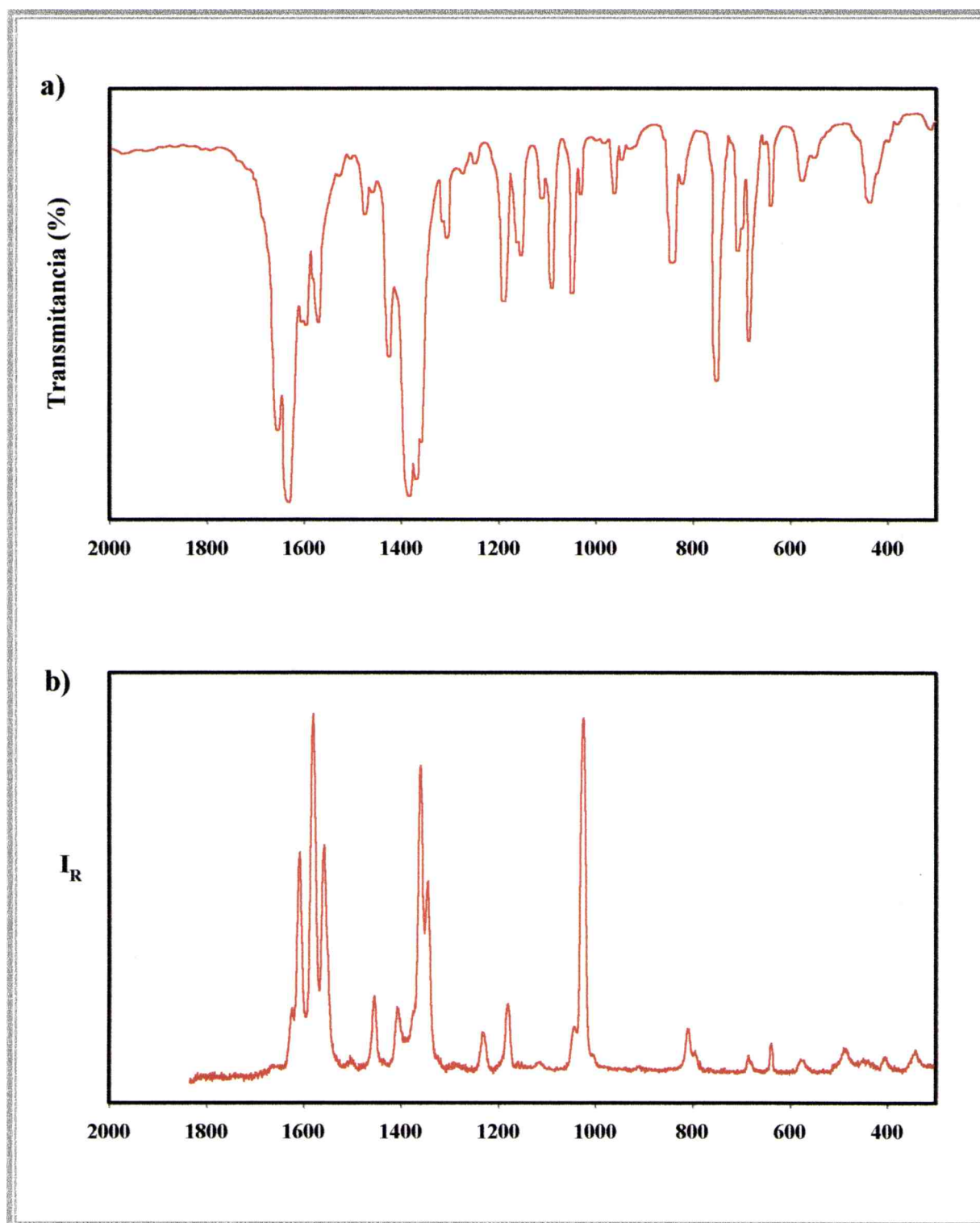


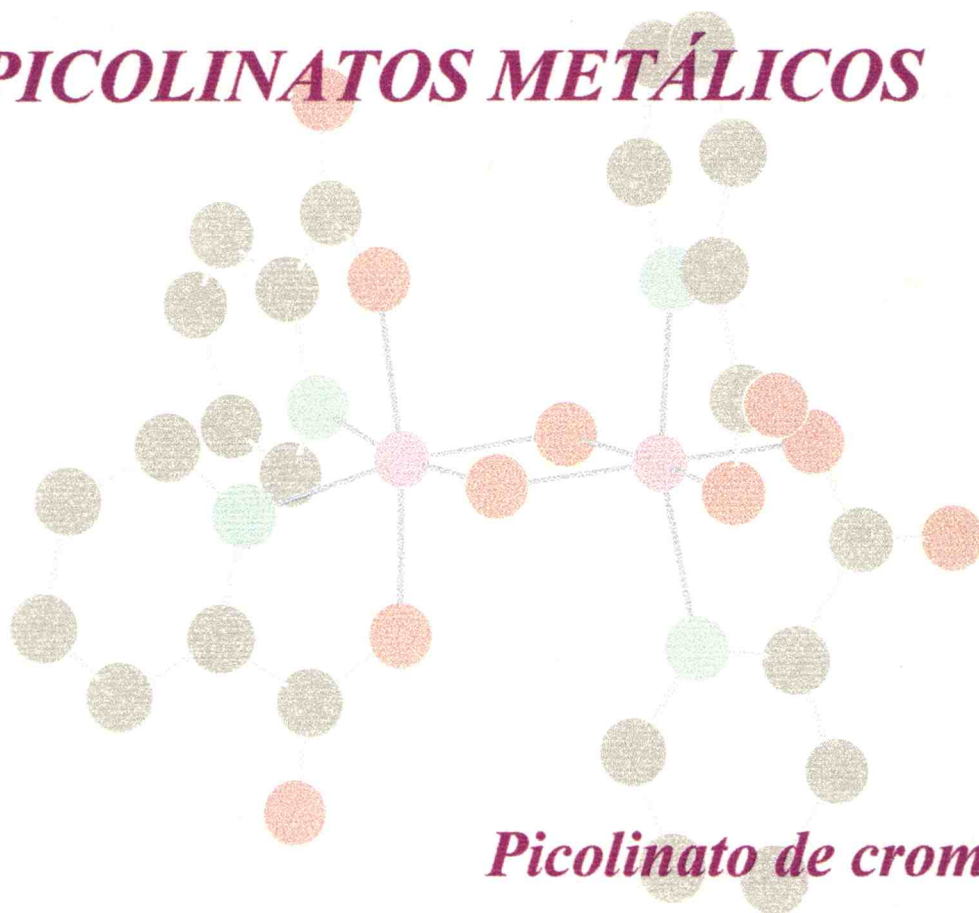
Figura 5: Espectros vibracionales del nicotinato de cobre en la región de 2000 a 300 cm^{-1}
a) infrarrojo, b) Raman

Ác. Nicotínico IR	Nicotinato de cromo IR Raman	Nicotinato de cobre IR Raman	Asignación
	3385 f, a	3451 m, a	$\nu_s(\text{OH})$ agua
3069 m	3075 h	3113 m 3091 m	$\nu(\text{CH})$
2825 m			
2424 f, a			$\nu_s(\text{OH})$ de COOH
1919 m, a			
1711 mf			$\nu(\text{C=O})$
	1626 f 1600 f	1654 f 1632 mf	$\nu_{as}(\text{COO}^-)$
1595 f 1583 h 1536 md 1490 d	1568 m 1548 m 1483 d	1603 m 1596 m 1571 m 1526 d 1474 m	1608 f 1578 mf 1558 f 1505 md 1452 m
1448 md			$\delta(\text{OH})$ de COOH
1417 f	1438 h 1415 f	1454 m 1410 f	1424 f 1405 m
	1386 mf	1391 f	1384 mf 1371 mf
1322 mf			1357 mf 1341 f
1301 mf			$\nu(\text{C-O})$
		1314 m 1306 m	$\delta(\text{CH})$ en el plano
1184 m	1250 md 1201 m	1239 m	1274 d 1248 d 1189 f
	1165 m		1288 md 1228 m 1180 m
1136 d 1114 m 1087 m	1120 md 1064 d	1114 d	1162 m 1156 f
1036 f	1032 d	1026 m	1146 md
953 m		933 md	1113 m 1113 md
831 m	841 m	895 mf 835 d	1092 f 1045 f 1045 m
	815 md	802 mf	1034 m 1028 mf
809 f			respiración del anillo
791 h		788 m	993 d 970 m 955 d
747 mf	763 f		979 md 916 md
693 f 680 m	704 f	710 md 681 m	850 mf 830 m
640 mf	659 md	662 m	$\rho(\text{H}_2\text{O})$
601 h	597 h	623 mf	802 m
	523 f	520 md	scissors de COOH
494 m			788 d
430 h			760 mf
	350 md	345 d	wagg. de los CH adyacentes al N
383 m			716 f 692 mf
			687 d
			wagging del CO_2
			649 m 644 d
			587 m 586 d
			$\nu(\text{M-OH}_2)$
			444 f 478 d
			def. del anillo
			431 h 449 md
			$\nu(\text{Cr-O}) \text{COO}^-$
			392 d 407 d
			$\nu(\text{Cu-N})$
			327 d 341 d

Tabla 1: Espectros vibracionales del ácido nicotínico y de los nicotinatos de cromo y de cobre: posición y asignación de las bandas.

Capítulo 11

PICOLINATOS METÁLICOS



Picolinato de cromo

Picolinato de cobre

Picolinato de vanadilo

INTRODUCCIÓN

ÁCIDO PICOLÍNICO

El ácido picolínico (2-carboxipiridina, Figura 1) es un isómero del ácido nicotínico. Este ácido es uno de los principales agentes quelantes presentes en el cuerpo humano. Puede complejar eficientemente minerales como cromo, zinc, manganeso, cobre, hierro y molibdeno. Esta sustancia se produce en hígado y riñones, a partir del aminoácido triptofano y luego es transportado hacia el páncreas. Durante la digestión, es segregado por éste hacia el intestino, donde es utilizado para los procesos de absorción de cationes metálicos esenciales^{1,2}.

¹ Evans, G.W., *Int. J. Biosocial Med. Res.*, **11**, 163, (1989).

² Evans, G.W., *Picolinates-How They Help Build Muscle without Steroids-And Other Health Benefits*, Keats Publishing, New Canaan CT, 1989.

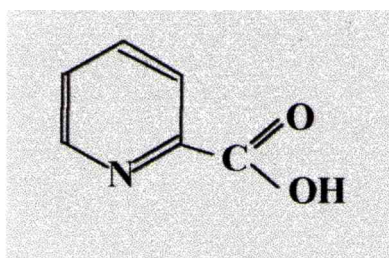


Figura 1: Esquema del ácido picolínico

PICOLINATOS METÁLICOS

Como ya se mencionó, al proponerse que el ácido nicotínico formaba parte del FTG, aparecieron numerosos trabajos sobre complejos de distintos metales con este ligando. Junto con ello, los compuestos de los ácidos piridincarboxílicos isonicotínico y picolínico también fueron estudiados en detalle. Los picolinatos son modelos particularmente interesantes debido a sus propiedades fisiológicas.

PICOLINATOS DE CROMO

El $\text{Cr}(\text{pic})_3$ (pic = picolinato) ha sido el producto sintético relacionado con el GTF más ampliamente estudiado y se ha transformado en un suplemento nutricional muy popular; los preparados que lo contienen generan más de cien millones de dólares anuales en ventas en el mundo³. Este compuesto presenta una eficiencia en la absorción de cromo diez veces mayor que una dieta rica en este elemento.

El primer estudio sobre el picolinato de cromo fue publicado en el año 1989¹. Evans observó que al suministrar la sustancia a un grupo de voluntarios, éstos presentaban una disminución del colesterol total, del colesterol LDL, de la apolipoproteína B y un aumento de la apolipoproteína A1. Por otro lado, un grupo de pacientes diabéticos manifestaba un efecto positivo con la misma suplementación y otro grupo de personas en tratamiento contra la obesidad presentaba una pérdida significativa de tejido graso y un aumento de la masa

³ Vincent, J.B., *Polyhedron*, **20**, 1, (2001).

muscular. Estos resultados fueron rápidamente cuestionados; Lefavi y col.^{4,5} señalaron que el aumento de la masa muscular reportado, basado en sólo 12 semanas de ejercicios aeróbicos suaves, era absurdo, desestimando además los estudios por considerar que se habían realizado con muy pocos individuos y sin control riguroso. En 1999, Lukaski recopiló los estudios que se habían realizado sobre los efectos del picolinato de cromo en humanos⁶, determinando que el compuesto por sí mismo no promueve cambios benéficos en la composición corporal. Esta conclusión fue similar a la obtenida por la Comisión Federal de Comercio de los Estados Unidos (Federal Trade Commission) en 1997⁷.

La química inorgánica del $\text{Cr}(\text{pic})_3$ tiene una larga historia. Se han reportado numerosos métodos de preparación, desde la mezcla simple de sales de $\text{Cr}(\text{III})$ con ácido picolínico en agua, hasta la reacción del $\text{Cr}(\text{CO})_6$ con el ligando, en metanol³. Algunos de estos procedimientos conducen a la obtención conjunta con el dímero $[\text{Cr}_2(\mu\text{-OH})_2(\text{pic})_4]$. Las medidas de espectroscopía electrónica^{8,9} y RMN de ^1H ^{10,11} resultan problemáticas y han sido reportadas y discutidas por distintos autores. El análisis de los espectros vibracionales es limitado y contradictorio¹⁰. Debido a ello se decidió ampliar la asignación de las bandas IR/Raman así como realizar un estudio electroquímico tendiente a establecer las características redox de los compuestos $[\text{Cr}(\text{pic})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cr}(\text{pic})_2\text{OH}]_2\cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

$[\text{Cr}(\text{pic})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$: Se preparó a partir de soluciones acuosas de nitrato de cromo (0,51 g en 4 mL) y de ácido picolínico (0,54 g en 4 mL). El pH se ajustó a 1 con ácido nítrico diluido. La solución se agitó durante treinta minutos a 60°C y se dejó en reposo a temperatura ambiente. Al cabo de dos semanas se obtuvieron cristales de color rojo intenso⁹.

⁴ Lefavi, R.G., *Int. J. Sport Nutr.*, **3**, 120, (1993);

⁵ Lefavi, R.G., Anderson, R.A., Keith, R.E., Wilson, G.D., McMillan, J.L. y Stone, M.H., *Int. J. Sport Nutr.*, **2**, 111, (1992).

⁶ Lukaski, H.C., *Ann. Rev. Nutr.*, **19**, 279, (1999).

⁷ United States of America before Federal Trade Commission, Docket N° C-3758

⁸ Chacov, N.E., Collins, R.A. y Vincent, J.B., *Polyhedron*, **18**, 2891, (1999).

⁹ Stearns, D.M. y Armstrong, W.H., *Inorg. Chem.*, **31**, 5178, (1992).

¹⁰ Broadhurst, C.L., Schmidt, W.F., Reeves III, J.B., Polansky, M.M., Gautschi, K. y Anderson, R.A., *J. Inorg. Biochem.*, **66**, 119, (1997).

¹¹ Kingry, K.F., Royer, A.C. y Vincent, J.B., *J. Inorg. Biochem.*, **72**, 79, (1998)

[Cr(pic)₂OH]₂·5H₂O: Se preparó a partir de soluciones acuosas de cloruro de cromo hexahidratado (0,346 g en 50 mL) y de ácido picolínico (0,431 g en 50 mL). El pH se ajustó a 4 con NaOH diluido. La solución se agitó durante diez minutos a 60°C. El color de la misma cambió de verde a púrpura. Al cabo de un mes se obtuvo una mezcla de cristales rojos y púrpuras de diferentes formas. Los cristales rojos corresponden al monómero y los púrpuras al dímero⁹.

La composición de ambos compuestos se confirmó por difracción de rayos X, analizando los diagrama de polvos mediante el programa POWDERCELL¹², sobre la base de los parámetros cristalinos publicados⁹.

ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS

[Cr(pic)₃].H₂O: El compuesto cristaliza en el grupo espacial C2/c, con Z = 8. El ion metálico se encuentra en el centro de un octaedro levemente distorsionado, rodeado por tres picolinatos, los cuales están unidos al Cr(III) a través de los átomos de nitrógeno y de uno de los oxígenos de los grupos carboxilato, de tal forma que éstos últimos se encuentran en configuración meridional (Figura 2 a). Las longitudes de los enlaces Cr-N van desde 2,047 a 2,058 Å y las de los enlaces Cr-O de 1,949 a 1,957 Å⁹.

[Cr(pic)₂OH]₂·5H₂O: Este compuesto cristaliza en el grupo espacial P2₁/n, con Z = 4. La geometría de la molécula consiste en dos iones Cr(III) en un entorno aproximadamente octaédrico, cada uno de ellos coordinado con dos picolinatos y dos oxidrilos, éstos últimos actuando como puente entre ambos cationes (Figura 2 b). La distancia Cr-Cr es de 2,999 Å y las Cr-OH van de 1,934 a 1,980 Å. La longitud de los enlaces Cr-O de carboxilato están entre 1,958 y 1,975 Å y las de los enlaces Cr-N entre 2,048 y 2,068 Å. En un lado del dímero (Cr1), los anillos de la piridina están en trans uno con respecto al otro y en cis con respecto a los OHs del puente, en el otro lado (Cr2), están en cis uno con respecto al otro y en trans con respecto al puente⁹.

¹² Kraus, W. y Nolze, G., *J. Appl. Crystallog.* **29**, 301, (1996).

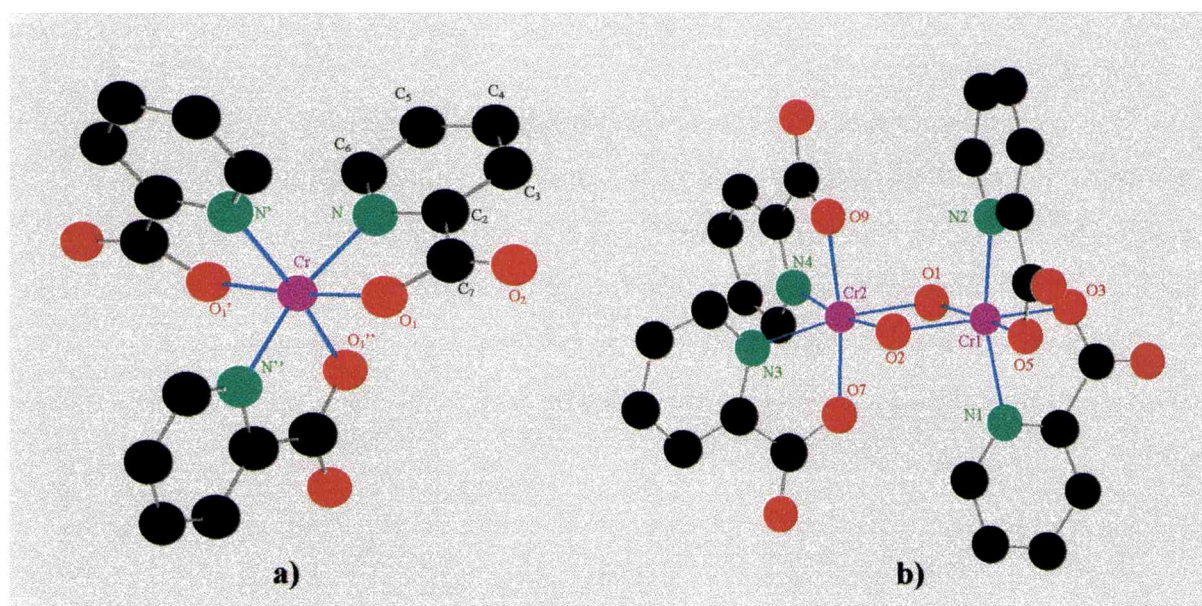


Figura 2: Esquema de las moléculas de: a) $[\text{Cr}(\text{pic})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$
y b) $[\text{Cr}(\text{pic})_2\text{OH}]_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

PICOLINATO DE COBRE

Este compuesto se preparó con fines principalmente comparativos. No obstante podría proponerse como un complejo más, apto para la suplementación de cobre, debido a la gran estabilidad del picolinato como complejante.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Para obtener este compuesto, de fórmula $[\text{Cu}(\text{pic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$, se disolvieron 2 g de acetato de cobre en 25 mL de agua destilada, se calentó y se le agregó otra solución preparada con 2,68 g de ácido picolínico y 2,22 g de hidróxido de potasio en 10 mL de agua destilada. La solución cambió de color azul-verdoso a azul intenso, formándose un abundante precipitado. Se dejó enfriar, se filtró y el producto obtenido se secó en estufa a $50\text{ }^\circ\text{C}^{13}$. La composición se confirmó por difracción de rayos x con ayuda del programa POWDERCELL¹².

¹³ Cox, E.G., Wardlaw, W. y Webster, K.C., *J. Chem. Soc.*, 775, (1936).

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

Este compuesto cristaliza en grupo espacial P-1 con $Z = 1$. El ion Cu(II) se encuentra en el centro de un octaedro distorsionado, con una elongación axial por efecto Jahn Teller, característica de los complejos de este metal. La esfera de coordinación está formada por dos picolinatos, en las posiciones ecuatoriales, unidos a través de los átomos de nitrógeno y de uno de los oxígenos de los grupos carboxilato, en posición trans. Las posiciones axiales están ocupadas por otros dos oxígenos pertenecientes a picolinatos de otras moléculas adyacentes (Figura 3)¹⁴.

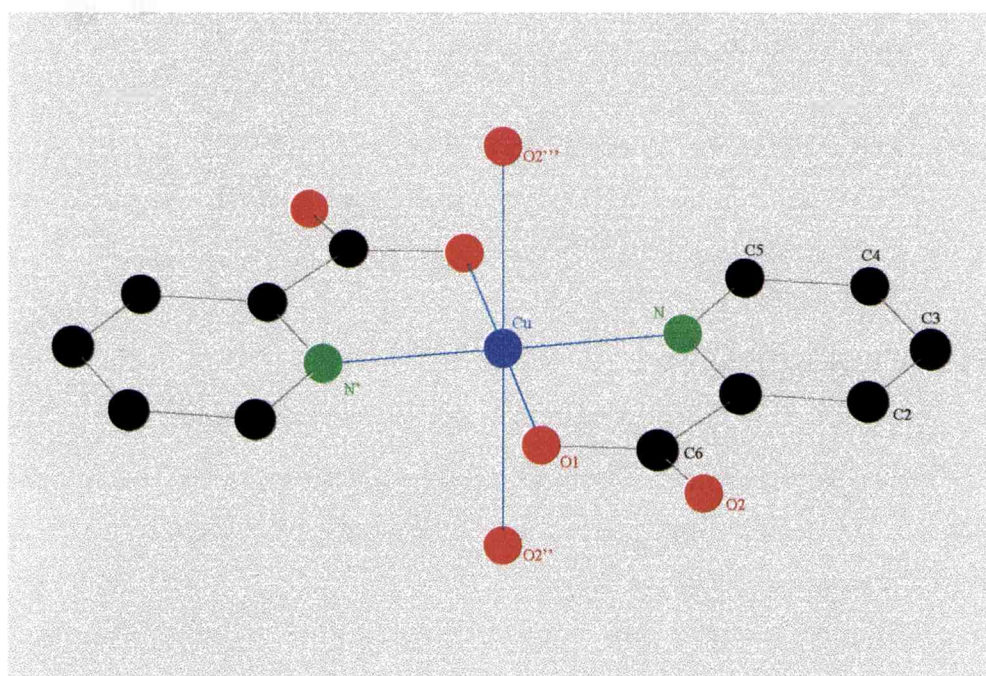


Figura 3: Esquema de la molécula de $[\text{Cu}(\text{pic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$.

PICOLINATO DE VANADIOLO

El vanadio es un importante elemento traza para diferentes organismos. Los iones oxovanadio (IV) y vanadato (V) son las principales especies presentes en solución, en condiciones fisiológicas. Los efectos fisiológicos son, en muchos casos, una consecuencia del

¹⁴ Takenaka, A., Utsumi, H., Yamamoto, T., Furusaki, A. y Nitta, I., *Nippon Kagaku Zasshi*, **91**, 928, (1970).

buen comportamiento del vanadilo (VO^{2+}) en la formación de complejos y la similitud química entre fosfato y vanadato. Por otro lado, se sabe que algunos compuestos de vanadio parecen tener efectos terapéuticos¹⁵. Uno de los principales resultados, originado en la intensiva investigación durante las últimas dos décadas, ha sido el descubrimiento de las propiedades insulino-miméticas de los compuestos de vanadio¹⁶. Entre otros, el picolinato de vanadilo [$\text{VO}(\text{pic})_2$] ha demostrado ser un compuesto insulino-mimético de potente acción y administrable oralmente. Este resultado se logró mediante un estudio con ratas afectadas por diabetes mellitus, las cuales eran insulino-dependientes¹⁷.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO

Para preparar este complejo se mezclan soluciones acuosas de sulfato de vanadilo pentahidratado y ácido picolínico en relación molar 1:2. La solución resultante, de un color azul intenso, se dejó concentrar al aire, a temperatura ambiente¹⁷. Al cabo de dos o tres días se formó un sólido cristalino, en aglomeraciones con forma de pequeñas esferas.

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO

En la literatura aún no se ha reportado la estructura cristalina de este compuesto. Lamentablemente, no se ha podido aislar un monocristal para la determinación de la misma. De acuerdo a los datos provenientes del análisis elemental y de las medidas de espectroscopía electrónica, EPR y susceptibilidad magnética¹⁷, la molécula estaría formada por el ion VO^{2+} rodeado por dos picolinos, unidos al vanadio a través de los átomos de nitrógeno y de uno de los átomos de oxígeno del grupo carboxilatos. El entorno alrededor del centro metálico consistiría en una pirámide de base cuadrada (Figura 4).

¹⁵ Rehder, D., en *Met. Ions Biol. Syst.* (H Siegel y A. Siegel, Eds), **31**, 1, (1995)

¹⁶ Orvig, C., Thompson, K.H., Battell, M. y McNeill, J.H., en *Met. Ions Biol. Syst.* (H. Siegel y A. Siegel, Eds.), **31**, 575, (1995)

¹⁷ Sakurai, H., Fujii, K., Watanabe, H. y Tamura, H., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **214**, 1095, (1995).

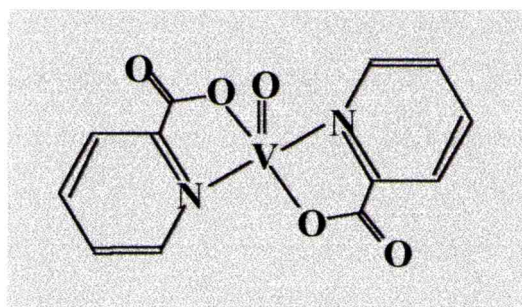


Figura 4: Estructura propuesta para el complejo VO(pic)₂.

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO

En la Figura 5 se muestran los espectros infrarrojo y Raman del ácido picolínico. Las Figuras 6, 7 y 8 corresponden a los espectros de los picolinatos de cromo, de cobre y de vanadilo, respectivamente. La posición de las bandas para todos los compuestos se encuentra detallada, junto con su asignación, en la Tabla 1.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DEL ÁCIDO PICOLÍNICO

Los espectros vibracionales de este compuesto serán muy similares al del ácido nicotínico, analizado en el capítulo anterior. Presentarán las bandas correspondientes a la piridina y al grupo carboxilato (Figura 1). Para realizar la asignación se tuvo en cuenta datos bibliográficos generales^{18,19} y artículos sobre compuestos relacionados^{20,21}.

En la zona alta del espectro es posible identificar los modos de estiramiento de los enlaces que involucran átomos de hidrógeno: $\nu(\text{OH})$ de COOH en $2500(\text{IR}) \text{ cm}^{-1}$ y $\nu(\text{CH})$ en $3056(\text{IR})$ y $3091(\text{Ra}) \text{ cm}^{-1}$. Las deformaciones de estos mismos grupos aparecen en $1443(\text{IR y Ra})$ y $1294(\text{IR}), 1300(\text{Ra}) \text{ cm}^{-1}$, respectivamente.

Entre 1612 y 1459 cm^{-1} se manifiestan un gran número de bandas de variada intensidad, asignables a diferentes modos de estiramiento del anillo. Asimismo, la banda de gran intensidad ubicada en 420 cm^{-1} corresponde a un modo de deformación del sistema

¹⁸ Lin-Vien, D.; Colthup, N.B.; Fateley, W.G. y Grasselli, J.D.; *The Handbook of Infrared and Raman Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, Boston, 1991.

¹⁹ Smith, B. *Infrared Spectral Interpretation*; CRC-Press; Boca Raton, 1999.

²⁰ Lever, A.B.P., Lewis, J. y Nyholm, R.S., *J. Chem. Soc.*, 5262, (1962).

²¹ Pâris, M., Thomas, G. y Merlin, J.C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 707, (1961).

aromático. La señal más intensa del espectro Raman, ubicada en 1011 cm^{-1} , corresponde a una vibración típica del anillo conocida como respiración. La banda correspondiente en el infrarrojo se encuentra en 1009 cm^{-1} .

Los modos característicos del grupo carboxilato aparecen en las regiones esperadas: el estiramiento del enlace $\text{C}=\text{O}$ está ubicado en $1719(\text{IR})$ y $1692(\text{Ra})\text{ cm}^{-1}$ y el del enlace $\text{C}-\text{O}$ en $1347(\text{IR})$ y $1358(\text{Ra})\text{ cm}^{-1}$. Otras bandas relacionadas con las vibraciones de este grupo son la deformación tipo “scissors” en $801(\text{IR})$ y $800(\text{Ra})\text{ cm}^{-1}$ y la tipo “wagging” en $676(\text{IR})$ y $680(\text{Ra})\text{ cm}^{-1}$.

ESPECTROS INFRARROJO Y RAMAN DE LOS COMPUESTOS

Los espectros de los complejos son, en general, similares, con algunas diferencias originadas en las distintas esferas de coordinación presentes en cada uno de ellos.

En la zona alta de los espectros aparece una señal que corresponde al estiramiento de los OH del agua presente en las estructuras. La banda de $\nu(\text{OH})$ de COOH desaparece, al igual que la deformación del mismo enlace, coincidiendo con la deprotonación de ese grupo.

Los modos de estiramiento del anillo se ubican en la misma región que en el ligando libre, con pequeños corrimientos. La posición de la banda asignada a la respiración solamente se desplaza unos 20 cm^{-1} hacia la zona de mayores número de onda. En todos los compuestos, esta señal resulta la más intensa en los espectros Raman¹⁸.

El comportamiento de las bandas relacionadas con el grupo carboxilato es semejante en los cuatro compuestos. En todos los casos, el modo de estiramiento $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ se ubica a menores número de onda que la banda correspondiente al estiramiento del enlace $\text{C}=\text{O}$ y aparece superpuesto con la deformación de los OH del agua de cristalización. Para el caso del $\text{Cr}(\text{pic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, el hecho de que esta banda posea tres componentes podría estar relacionado con que las tres uniones con el cromo, a través de este grupo, son de diferente longitud. La señal del modo $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ posee, en los cuatro compuestos, dos componentes: una de ellas con una energía muy cercana a la del estiramiento $\text{C}-\text{O}$ y la otra desplazada hacia la zona de mayores número de onda. Con respecto a la diferencia entre estos dos modos, $\Delta\nu = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, se puede decir que concuerda con las características estructurales de los compuestos. $\Delta\nu$ en el picolinato de sodio es de 249 cm^{-1} . En los dos complejos de cromo, los valores van desde 277 a 300 cm^{-1} , bastante superiores al correspondiente al compuesto iónico,

coincidiendo con el hecho de que el carboxilato actúa como ligando monodentado²². En el complejo de cobre el rango de $\Delta\nu$ es algo más bajo, entre 253 y 294 cm^{-1} , más cercano al $\Delta\nu$ iónico, lo cual es consecuencia de que el grupo COO^- esté actuando como puente entre dos centros metálicos²².

Las vibraciones metal-picolinato se observan entre los 500 y 300 cm^{-1} . Para el $\text{Cr}(\text{pic})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ las bandas ubicadas en 379 y 364 (357 Ra) cm^{-1} se asignan al modo $\nu(\text{Cr-O})$ ²³ y la señal en 305 cm^{-1} a $\nu(\text{Cr-N})$. En el $[\text{Cr}(\text{pic})_2\text{OH}]_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ es posible identificar el modo de vibración del enlace entre el centro metálico y el OH del puente, en 560 cm^{-1} ²⁴. En el picolinato de cobre, las bandas ubicadas en 376 y 338 cm^{-1} en el espectro infrarrojo, corresponden a los modos $\nu(\text{Cu-O})$ y $\nu(\text{Cu-N})$, respectivamente²⁵. Para el picolinato de vanadilo las bandas están algo desplazadas hacia mayores número de onda; $\nu(\text{V-O})$ en 456(IR) y 459(Ra) cm^{-1} y $\nu(\text{V-N})$ en 359/342(IR) y 366(Ra) cm^{-1} , dentro de los valores esperados para complejos de VO^{2+} ²⁶.

Adicionalmente, en el compuesto con vanadio se puede asignar fácilmente el modo $\nu(\text{V=O})$ como la señal intensa, tanto en infrarrojo como en Raman, ubicada en 970 y 969 cm^{-1} , respectivamente.

²² Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 5th. Edit., J. Wiley, New York, 1997.

²³ Singh, D.P. y Rana, V.B., *Polyhedron*, **14**, 2901, (1995).

²⁴ Ferraro, J.R., Driver, R., Walker, W.R. y Wozniak, W., *Inorg. Chem.*, **6**, 1586, (1967).

²⁵ Allan, J.R., Baird, N.D. y Kassyk, A.L., *J. Thermal Anal.*, **16**, 79, (1979).

²⁶ Baran, E.J., *J. Coord. Chem.*, **54**, 215, (2001).

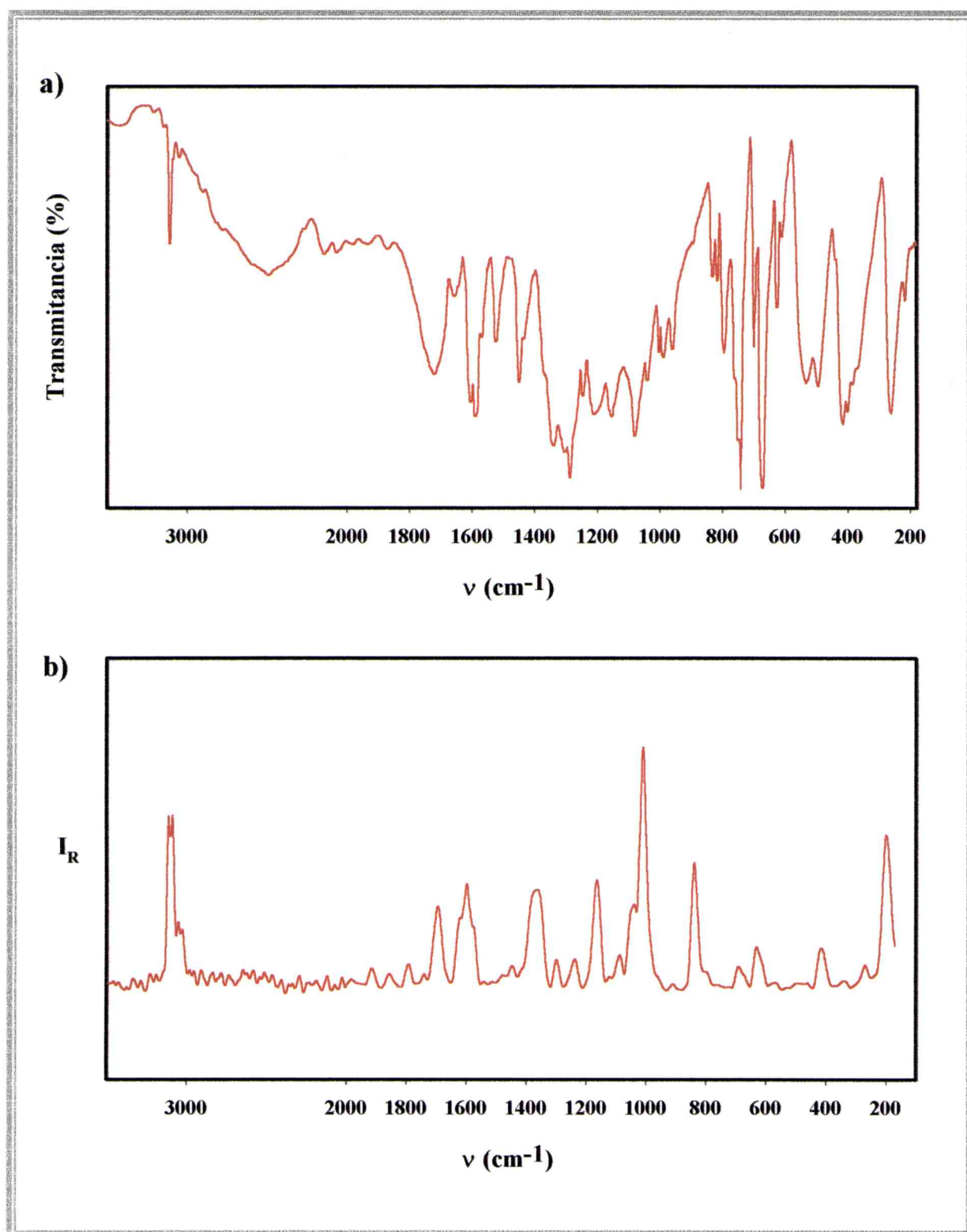


Figura 5: Espectros vibracionales del ácido picolínico en la región de 4000 a 180 cm^{-1}
a) infrarrojo y b) Raman.

Ác. Picolínico		[Cr(pic) ₃] ₂ H ₂ O		[Cr(pic) ₂ OH] ₂ ·5H ₂ O
IR	Raman	IR	Raman	IR
3464 d,a		3530 m		3428 f, a
3213 d		3462 m		
3160 d / 3118 f	3113 f	3245 md		
3056 d	3091 f	3116 m / 3077 d		
2500 m, a		3061 d	3091 f / 3071 h	3095 h
2156 m / 2076 m				
1942 d / 1875 d				
1719 f, a	1692 m			
		1682 mf	1697 f	
		1667 mf	1657 d	1665 mf
		1638 mf		1648 mf
1665 m				
1612 mf	1614 m	1608 m	1608 f	1606 mf
1600 mf	1697 m	1570 m	1586 m	1569 m
1572 m	1571 m	1473 m	1471 d	1476 m
1531 m		1452 m		1451 m
1459 f				
1443 m	1443 d			
		1385 d	1386 d	1388 h
		1352 m	1358 f	1350 mf
1347 f	1358 m			
1309 f		1325 mf		
1294 mf	1300 d	1289 f	1300 d	1292 m
1251 m / 1203 m	1235 d / 1163 m	1262 m / 1241 m		1261 m / 1254 m
1158 m / 1088 f	1086 d / 1037 m	1151 m / 1097 d	1157 m / 1129 h	1167 m / 1094 m
1048 m		1051 f	1057 d	1052 f
1009 m	1011 mf	1029 m	1032 mf	1031 m
995 m	993 h	986 d		976 d
966 m / 890 d	914 d	918 d		916 md / 904 md
837 m / 825 m	840 f	862 f	857 d	863 f
801 f	800 d	831 d		831 d
767 f		775 m		789 h
753 mf		770 m	729 d	765 m
705 f		713 m	712 m	713 m
		698 m		693 f
676 mf	680 d	658 m	657 m	658 f
633 f / 616 m	628 d / 621 md			
				560 f, a
539 f / 499 f		543 m	543 d	
		470 f, a	472 m	464 f
420 mf	414 d	418 m		418 d
405 f		391 m		
		379 f	357 m	
		364 m		
		305 f		
266 mf	271 d	269 f	245 m	
220 m		228 m / 213 m		
177 d	197 m	190 m		
146 f		161 m		
		142 m		
112 m				
95 f / 82 mf		91 f		
60 m		65 m		

Tabla 1: Espectros vibracionales del ácido picolínico y de los picolinatos de cromo, de cobre y de vanadilo: posición y asignación de las bandas.

[Cu(pic) ₂].2H ₂ O		[VO(pic) ₂]		Asignación
IR	Raman	IR	Raman	
3450 d, a		3437 m, a		$\nu_s(\text{OH})$ agua
3107 d				
3074 f		3090 m, a	3087 f	
3036 m		3053 d		$\nu(\text{CH})$
				$\nu(\text{OH})$ de COOH
				$\nu(\text{C}=\text{O})$
1642 mf	1680 md 1641 d	1645 mf	1635 d	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) + \delta(\text{OH})$ del agua de crist.
1603 f	1612 m	1610 f	1605 f	modos de estiramiento del anillo
1569 m	1588 f	1568 m	1569 m	
1475 m	1547 m	1482 m	1484 m	
1448 m	1454 d	1451 m	1450 m	
				$\delta(\text{OH})$ de COOH
1389 h	1372 d	1404 h	1405 m	$\nu_s(\text{COO}^-)$
1348 mf	1350 f	1370 mf	1370 f	$\nu(\text{C}-\text{O})$
		1301 m		
1285 f	1284 d	1288 m		$\delta(\text{CH})$ en el plano
1266 m / 1243 m	1248 d	1266 m / 1244 m		respiración del anillo
1168 m / 1152 f	1122 m	1175 m / 1158 m	1178 m / 1160 m	
1096 m / 1047 mf	1044 h	1097 m / 1055 f	1093 d / 1050 d	
1031 m	1023 mf	1030 m	1030 mf	
1015 d / 982 d				
		970 f	969 f	$\nu(\text{V}=\text{O})$
926 d	911 d	922 d		
849 f	846 d			
826 m	830 d	858 m	859 m	scissors de CO ₂
776 mf		765 mf		wagg. de los CH adyacentes al N
712 f	708 f	709 m	707 m	
693 f		696 f	672 d	
660 m	660 d	660 m	652 m	wagging del CO ₂
				$\nu(\text{Cr}-\text{OH})$ puente
547 m	536 md	547 m / 500 f		
458 mf	450 m	437 m	428 m	$\rho_w(\text{H}_2\text{O})$
418 f	405 md			deformación del anillo
376 d		456 mf	459 m	$\nu(\text{M}-\text{O}) \text{COO}^-$
338 f		359 f / 342 f	366 m	$\nu(\text{M}-\text{N})$
257 f		266 m / 245 m	260 d	
227 m		221 d	216 m	
186 m		172 m	187 f	
158 m		150 m		
		107 d		
96 f, a		99 d / 78 m		

Tabla 1: Continuación.

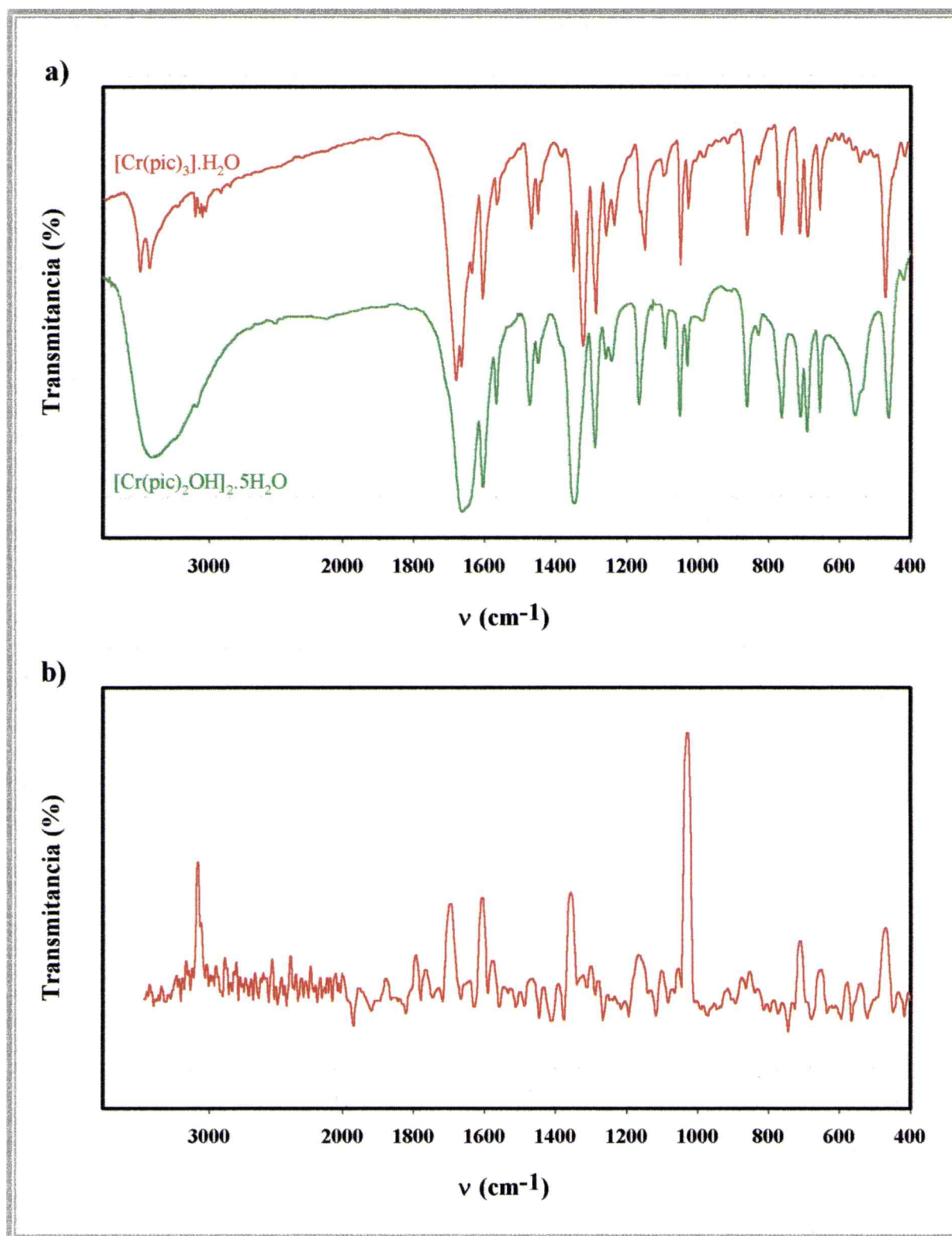


Figura 6: Espectros vibracionales de los picolinatos de cromo en la región de 4000 a 400 cm^{-1} :
a) infrarrojo, b) Raman.

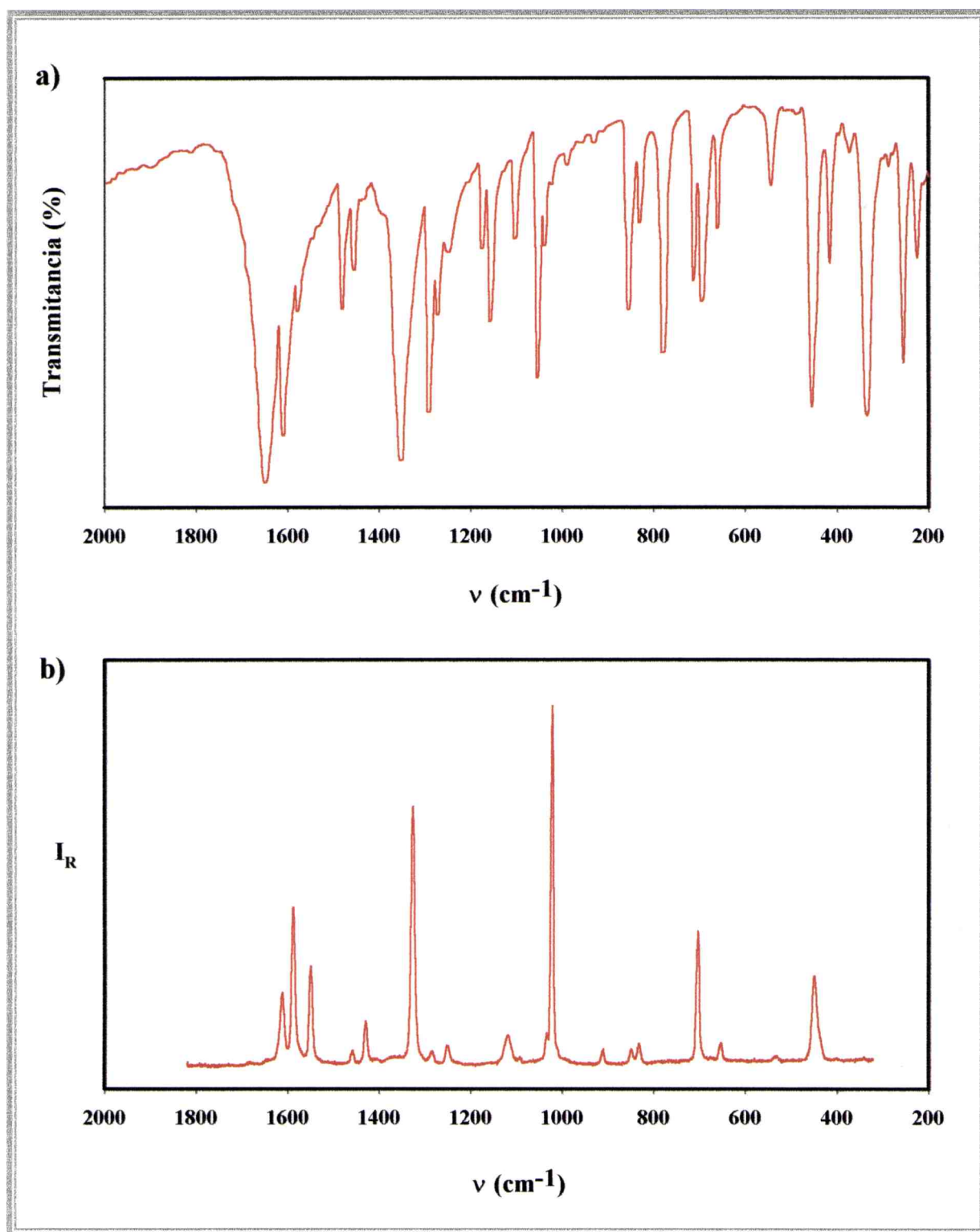


Figura 7: Espectros vibracionales del picolinato de cobre en la región de 2000 a 200 cm^{-1} :
a) infrarrojo, b) Raman.

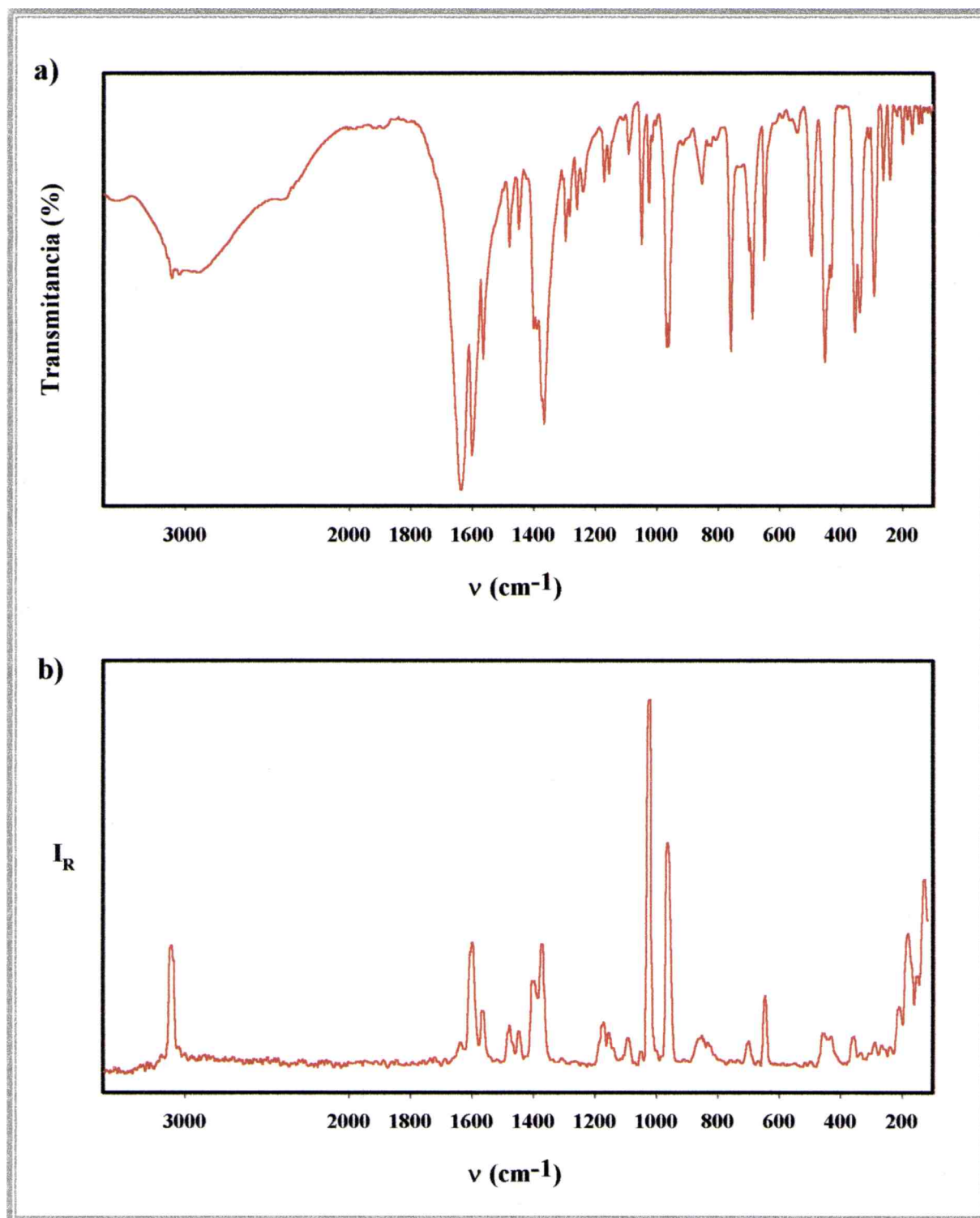


Figura 8: Espectros vibracionales del picolinato de vanadilo en la región de 4000 a 300 cm^{-1} :
a) infrarrojo, b) Raman.

ESTUDIO ELECTROQUÍMICO

El estudio constante de los fundamentos electroquímicos y su aplicación en distintas disciplinas de la ciencia, ha posibilitado avanzar en la comprensión y resolución de diversos procesos químicos que abarcan desde la producción de nuevas sustancias, la conversión electroquímica de energía y la prevención de los procesos que involucran el deterioro de materiales, hasta la trascendente comprensión de los procesos de transferencia de carga a escala biológica.

Las similitudes que existen entre las reacciones electroquímicas y las reacciones biológicas, posibilitan el uso de distintas técnicas electroquímicas, orientadas, mediante el diseño de las condiciones experimentales adecuadas, hacia la comprensión, a escala biológica, de los procesos de transferencia de carga y los relacionados con ellos. Ambos tipos de reacciones involucran, esencialmente, procesos de transferencia electrónica heterogéneos, pueden tener lugar a pH similar y a igual fuerza iónica del electrolito inerte, pueden ocurrir efectivamente en condiciones no acuosas, siendo, además, bastante probable que tanto en el electrodo como en el sitio activo de una enzima, por ejemplo, el sustrato deba orientarse de una manera específica antes que la reacción de transferencia de carga ocurra.

Con la finalidad de determinar el comportamiento redox de los picolinatos citados, se realizó el estudio electroquímico de los mismos empleando voltametría cíclica como técnica experimental. Los resultados obtenidos se detallan a continuación.

VOLTAMETRÍA CÍCLICA DEL ÁCIDO PICOLÍNICO

Previo a las medidas electroquímicas de los complejos se realizó la voltamperometría del ligando con la finalidad de obtener su respuesta redox, sólo con fines comparativos. No se realizó un estudio exhaustivo del mismo, ni se intentó establecer el origen de las señales obtenidas.

En la Figura 9 se presenta el voltagrama obtenido a $v = 0,1 \text{ V/s}$, restringido a la zona de potencial donde se observan las señales características del mismo. A valores de potencial más positivos y más negativos se manifiestan únicamente las corrientes de descomposición del solvente.

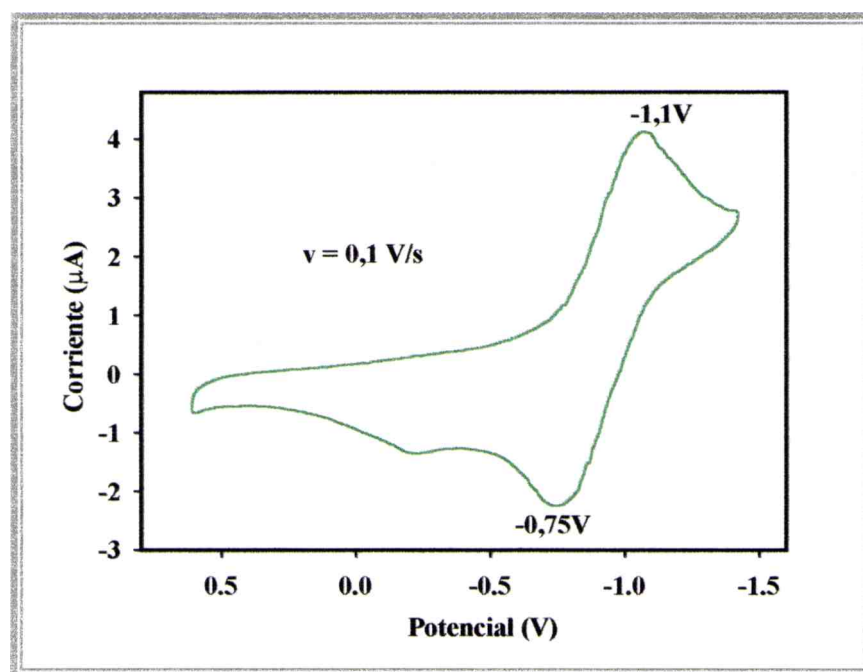


Figura 9: Voltagrama del ácido picolínico, obtenido a una velocidad de 0,1 V/s.

A medida que la velocidad de barrido aumenta, se produce un desplazamiento de los picos, tanto catódicos como anódicos, hacia valores de potencial más negativos y positivos respectivamente. Conjuntamente con ello, se manifiesta una nueva señal de reducción (pre-onda) a potenciales menos negativos que el pico de reducción principal, comportamiento típico de especies, en las que el producto de la reducción se adsorbe sobre la superficie del electrodo. Esta pre-onda no estaría vinculada directamente con el pos-pico observado durante el barrido de potencial inverso a $-0,2$ V.

VOLTAMETRÍA CÍCLICA DE LOS COMPUESTOS

$[\text{Cr}(\text{pic})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cr}(\text{pic})_2(\text{OH})]_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

El estudio voltamperométrico de estos compuestos se realizó empleando un electrodo de trabajo de Pt entre 1,5 y -2 V como límites de potencial. La respuesta electroquímica obtenida indica la existencia, para cada especie, de sólo un proceso redox vinculado con el centro metálico, no observándose las señales características del ligando. A potenciales más positivos o negativos se manifiesta únicamente la respuesta de corriente relacionada con la

descomposición del solvente. Al aplicar un barrido triangular repetitivo no se observa decaimiento de la corriente de estado estacionario por lo que se deduce que, tanto la forma oxidada como la reducida de la cupla redox característica de cada compuesto, son estables en la escala de tiempo del experimento. Por otra parte, no se detectaron procesos de adsorción sobre la superficie del electrodo.

Con el objeto de analizar la dependencia, de los procesos redox mencionados, con la velocidad de barrido (v), se acotaron los límites de potencial a la zona en donde ambas especies presentan respuesta faradaica. El estudio se realizó a distintas velocidades de barrido, comprendidas entre 0,02 V/s y 5 V/s, y los voltagramas (CV) obtenidos, correspondientes al primer ciclo, se presentan en las Figuras 10 y 11.

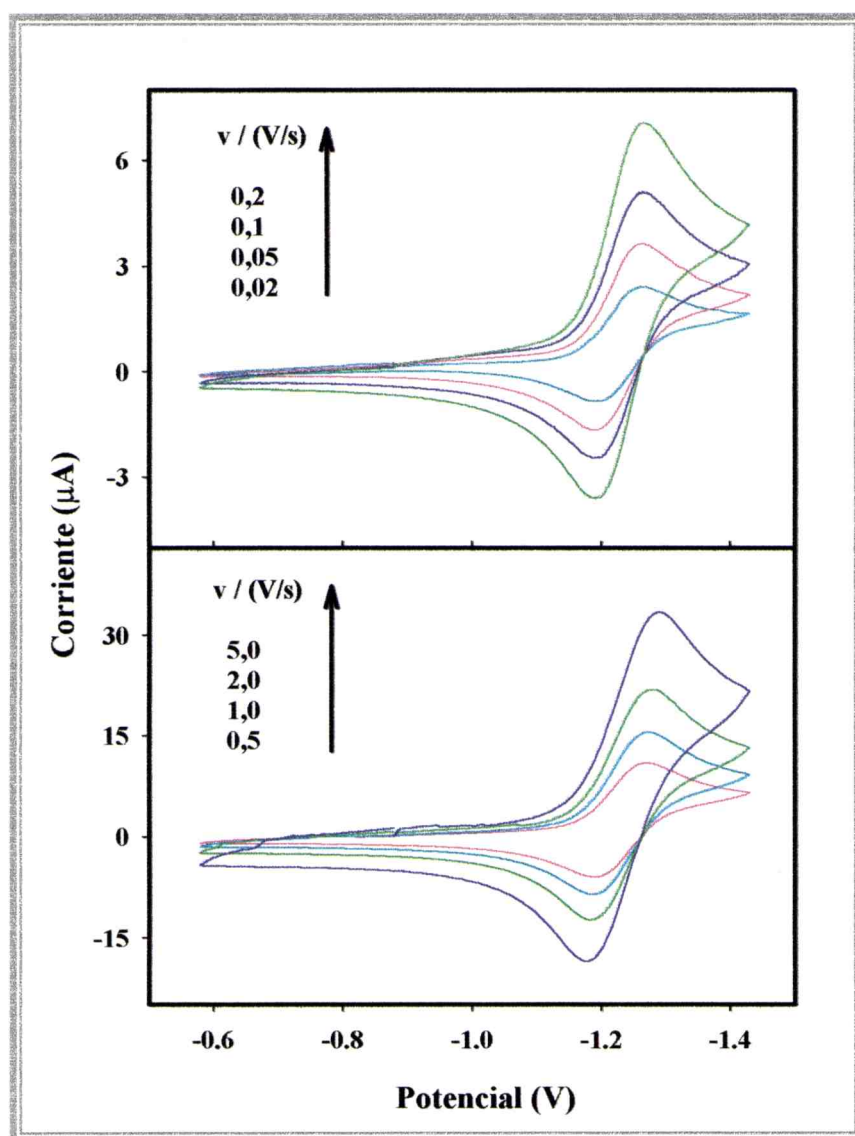


Figura 10: Voltagramas del $[\text{Cr}(\text{pic})_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$, obtenidos a distintas velocidades.

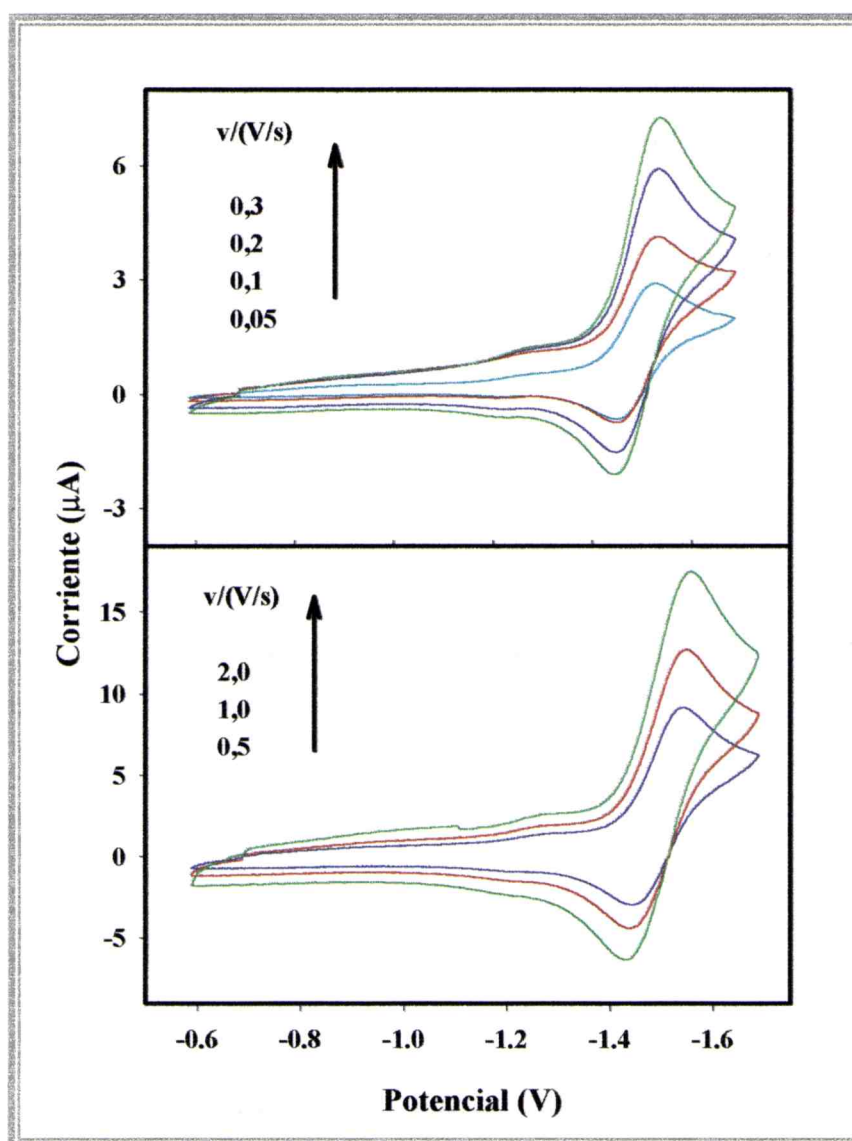


Figura 11: Voltagramas del $[\text{Cr}(\text{Pic})_2(\text{OH})]_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, obtenidos a varias velocidades.

Del análisis de los datos voltamperométricos surgen, para ambos compuestos, las siguientes observaciones:

1.- A todas las velocidades de barrido investigadas la relación entre la corriente de pico anódica y catódica, i_{pa}/i_{pc} , es igual a la unidad.

2.- La corriente asociada con el pico de reducción, i_{pc} , es proporcional a la raíz cuadrada de la velocidad de barrido, $v^{1/2}$; o en otras palabras, la relación $i_p/v^{1/2}$ es constante. En la Figura 12 se observa esta dependencia; la recta obtenida, que pasa por el origen, es indicativa de la naturaleza difusional del proceso de transferencia de carga.

3.- Los potenciales de pico, tanto catódicos (E_{pc}) como anódicos (E_{pa}) son esencialmente invariantes con la velocidad de barrido entre 0,02 V/s y 1 V/s. La diferencia de potencial entre los mismos, $\Delta E_p = E_{pc} - E_{pa}$, es del orden de los 70 mV, en el caso del monómero y de los 80 mV, en el caso del dímero.

4.- A velocidades mayores a 1 V/s se observa desplazamiento de los potenciales de los picos catódicos y anódicos, hacia valores más negativos y positivos respectivamente.

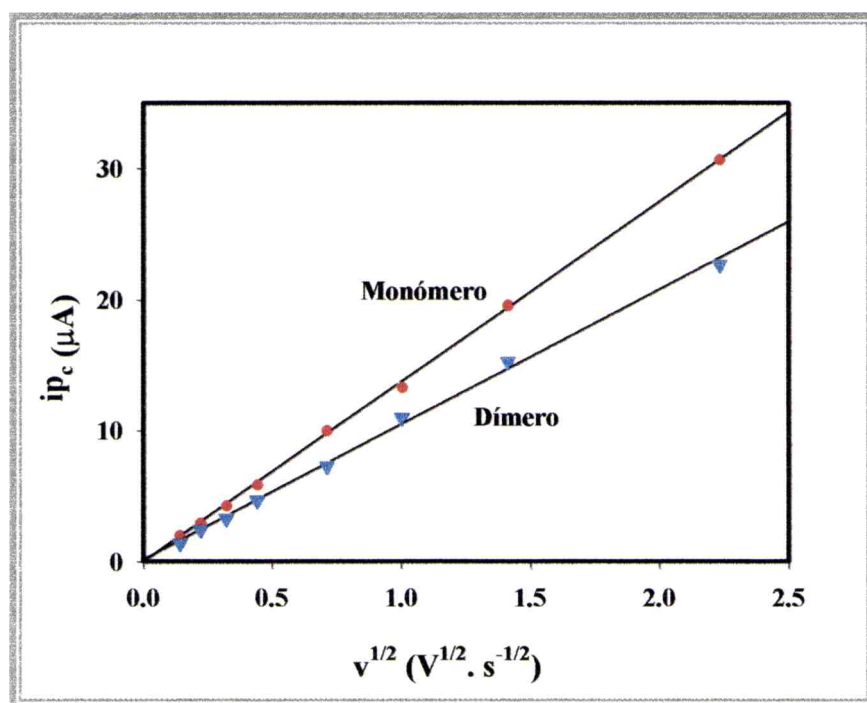


Figura 12: Dependencia de la corriente de pico catódica con la raíz cuadrada de la velocidad de barrido para ambos compuestos.

Los resultados obtenidos con ambos compuestos, resumidos en los cuatro puntos mencionados anteriormente, indican que los dos primeros son consistentes con los criterios establecidos para un proceso que involucra la transferencia de un solo electrón en forma reversible^{26,27,28}. Sin embargo, el valor de ΔE_p es mayor que el valor teórico de 59 mV

²⁶ Bard, A.J. y Faulkner, L.R., *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*, (2da edición), pag 226-260. J. Wiley & Sons, New York, 2001.

²⁷ Nicholson, R.S. y Shain, I., *Anal. Chem.*, **36**, 706. (1964).

²⁸ Pickarski, S. y Adams, R.N.: *Voltammetry with Stationary and Rotated Electrodes*, en *Physical Methods of Chemistry* (A. Weisberger, B.W. Rositer, Eds.), Parte IIA, pág. 531-589, Wiley - Interscience, New York, 1971.

esperado en estos casos, lo que sumado al desplazamiento de los picos, a $v > 1$ V/s, indicaría que el proceso de transferencia de carga se comporta como “quasi-reversible”. En este caso, no obstante, la corriente de pico debería aumentar de manera no necesariamente proporcional con el cuadrado de la velocidad de barrido de potencial, en contraposición con lo que realmente ocurre.

Esta discrepancia se resolvió realizando experiencias similares con el estándar interno Ferroceno. Este compuesto se caracteriza por presentar una cupla redox, Fc^+/Fc , que se comporta de manera reversible a $v < 1$ V/s, en la mayoría de los solventes²⁹. Es decir, su comportamiento surge como consecuencia de un proceso de transferencia de carga rápida sin complicaciones cinéticas heterogéneas. De la respuesta voltamperométrica obtenida con este compuesto, en iguales condiciones experimentales que la de los respectivos complejos, surge un valor de ΔE_p igual al obtenido con los mismos (70 u 80 mV según el caso). Se deduce, entonces, que este valor anómalo, mayor que el teórico, se debe a problemas de resistencia no compensada en la solución (R_u)²⁶, cuyo efecto es el desplazamiento de los potenciales de pico, tanto anódicos como catódicos, a medida que v aumenta.

A modo de comparación se presenta, en la Figura 13, la respuesta obtenida con cada compuesto a $v = 0,2$ V/s y en la Tabla 2 los valores de los parámetros característicos. Surge claramente que el hombro situado a aproximadamente $-1,27$ V, en el voltograma del dímero, se debe a una pequeña fracción de monómero, presente como impureza en la solución, como consecuencia del proceso de síntesis. Así, la concentración real de la especie bimetálica en la solución de trabajo es menor que 10^{-3}M . Este hecho, sumado a que el coeficiente de difusión de esta especie debería ser menor que el del monómero, explicaría la menor pendiente observada en la dependencia de i_p con $v^{1/2}$ (Figura 12).

Especie	E_{pc} (V)	E_{pa} (V)	ΔE_p	$E_{1/2}$	i_{pa}/i_{pc}	$i_{pc}/v^{1/2}$	$i_{pa}/v^{1/2}$
Monómero	-1,26	-1,19	0,070	-1,22	1,01	13,12	13,35
Dímero	-1,53	-1,45	0,080	-1,49	1,00	10,48	10,58

Tabla 2: Valores de los parámetros característicos para los dos compuestos de cromo determinados del voltograma a $v = 2,2$ V/s.

²⁹ Kocpp, H.M., Went, H. y Strehlow, H.Z., *Z. Elektrochem.*, **64**, 483 (1960).

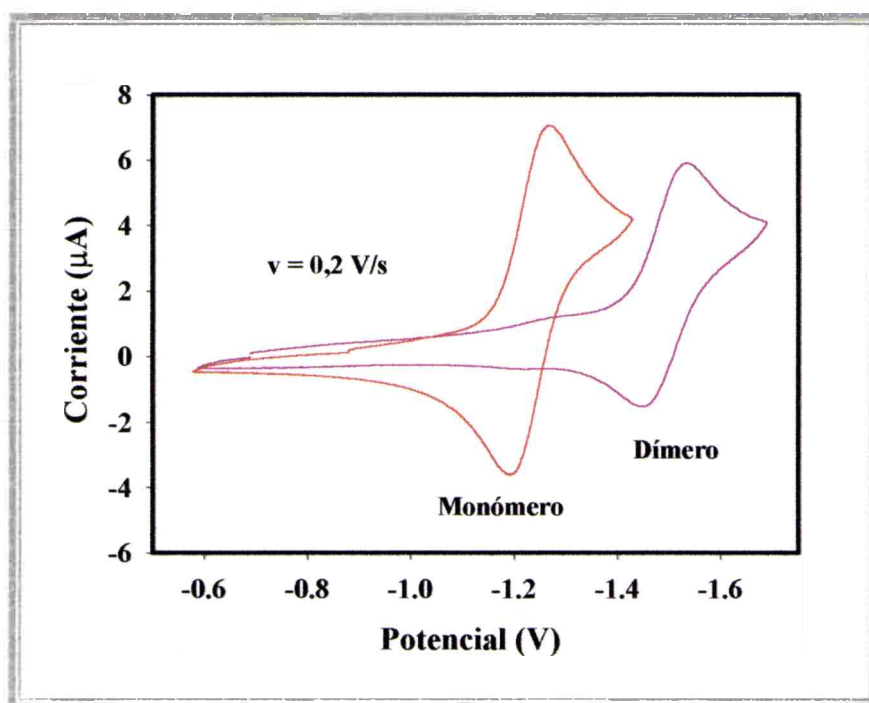


Figura 13: Voltagramas comparativos de los complejos de cromo.

La existencia de dos centros metálicos factibles de ser reducidos en el caso del dímero y la presencia de un único pico de corriente, podría indicar que el proceso de transferencia de carga se realiza en dos pasos, cada uno de los cuales involucraría la transferencia de un electrón, a idéntico valor de E° . Si esta fuese la situación, de acuerdo con la teoría de transferencia de carga multielectrónica³⁰ el valor de ΔE_p obtenido debería ser del orden de los 42 mV y la altura del pico de corriente debería tomar un valor intermedio entre el esperado para un proceso de transferencia de un electrón y el esperado para un proceso de transferencia de dos electrones. Asimismo, si el segundo proceso de transferencia de carga fuese termodinámicamente más fácil que el primero, se esperaría también un único pico de corriente el que involucraría la transferencia de dos electrones en forma reversible y simultánea. En este caso ΔE_p debería ser del orden de los 29 mV y el valor de la corriente debería ser 2,83 veces mayor que el esperado para un proceso que involucra la transferencia de un único electrón.

³⁰ Polcyn, D. S. y Shain I., *Anal. Chem.*, **38**, 370 (1966).

Estas características no se cumplen en el caso del dímero; por el contrario, su respuesta electroquímica, al igual que la del monómero, indica la transferencia de un electrón en forma reversible.

Estudios previos realizados con ambas especies en solución de DMSO, mediante las técnicas de RMN y espectroscopia electrónica^{8,11}, determinaron que si bien el monómero es estable en dicha solución, el dímero se fragmenta en dos especies no equivalentes de fórmula general $[\text{Cr}(\text{pic})_2(\text{DMSO})_2]^-$. De acuerdo con estos resultados y con los datos electroquímicos obtenidos en este trabajo, surge entonces una duda razonable: ¿es el dímero estable en nuestra solución de DMF?. La respuesta plantea dos posibilidades: si el dímero es estable, entonces los datos electroquímicos indicarían que solo uno de los centros metálicos se reduce, permaneciendo el otro inalterado en el rango de potencial analizado y si no lo es, la curva obtenida sería el resultado de una nueva especie en solución, producto de la ruptura del mismo en dos especies mononucleares, las que incluirían, probablemente, moléculas de solvente en su esfera de coordinación.

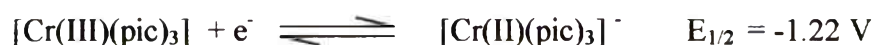
Para discernir esto se procedió a preparar dos nuevas soluciones de este complejo. Una de ellas, se investigó nuevamente mediante voltametría cíclica, complementando este estudio con medidas de espectroscopia electrónica, realizadas simultáneamente. Se siguió la evolución del sistema repitiendo las medidas durante dos semanas. En este lapso de tiempo no se observaron, mediante ninguna de las dos técnicas, cambios apreciables en la respuesta obtenida ni cambio de coloración en la solución investigada.

La segunda solución del dímero se dejó en reposo, permitiéndole que concentre. Al cabo de un mes se obtuvo una pequeña cantidad de sólido, el que se separó de la misma por filtración y se caracterizó por espectroscopia IR. El espectro obtenido fue idéntico al de la muestra original.

Similares resultados se obtuvieron en el caso del monómero, lo que indicaría que ambas especies son estables en solución de DMF.

De acuerdo con todo lo anteriormente expuesto, la cupla redox, obtenida con el dímero, puede ser asignada sin lugar a dudas, a la especie de valencia mixta Cr(III)Cr(II) , la cual, en las condiciones experimentales de este trabajo, se presenta como estable. Esto indica que la energía requerida para la adición del segundo electrón está condicionada por la existencia de un cierto grado de interacción entre las dos partes de la molécula, unidas mediante los grupos OH puente.

Así, el comportamiento redox de ambas especies puede ser representado por las siguientes ecuaciones:



La existencia de una interacción entre los centros metálicos^{31,32}, interacción determinada también por medidas magnéticas⁹, contribuiría a la estabilidad del dímero de valencia mixta, desplazando el $E_{1/2}$ del segundo paso de reducción, Cr(II)Cr(II) , probablemente hacia valores más negativos que los requeridos para la descomposición del solvente, motivo por el cual la señal correspondiente no se observa en el voltograma.

$[\text{Cu(pic)}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

El comportamiento redox de este compuesto se investigó inicialmente empleando un electrodo de Pt como electrodo de trabajo. Debido a que, problemas asociados con procesos de adsorción sobre la superficie del mismo afectaban la reproducibilidad de las medidas, se realizó el estudio electroquímico empleando como electrodo de trabajo, carbón vítreo. Los resultados obtenidos se detallan a continuación.

Se realizó un barrido de potencial entre los límites de descomposición del solvente (+1,5 V a -2,2 V), a $v = 0,1 \text{ V/s}$. La respuesta obtenida permitió determinar la existencia de un único proceso redox, por lo que se acotaron los límites, tanto anódico como catódico, y se trabajó entre +0,35 V y -1,3 V a distintas velocidades de barrido, comprendidas entre 0,05 V/s y 5 V/s, no detectándose procesos de adsorción sobre su superficie. En la Figura 14 se presenta el voltograma obtenido a $v = 0,1 \text{ V/s}$, entre los límites de potencial mencionados. En él se observa, entre -0,9 V y -1,2 V, un pequeño hombro situado a aproximadamente el mismo valor de potencial que la señal característica del ligando. Este efecto es algo más marcado a velocidades de barrido inferiores.

³¹ Gagné, R.R., Koval, C.A., Smith T.J., y Cimolino, M.C., *J.Am.Chem.Soc.*, **101**, 4571, (1979).

³² Gagné, R.R., Spiro, C.L., Smith, T.J., Hamann, C.A., Thies, W.R. y Shiemke, A.K., *J.Am. Chem. Soc.*, **103**, 4073, (1981).

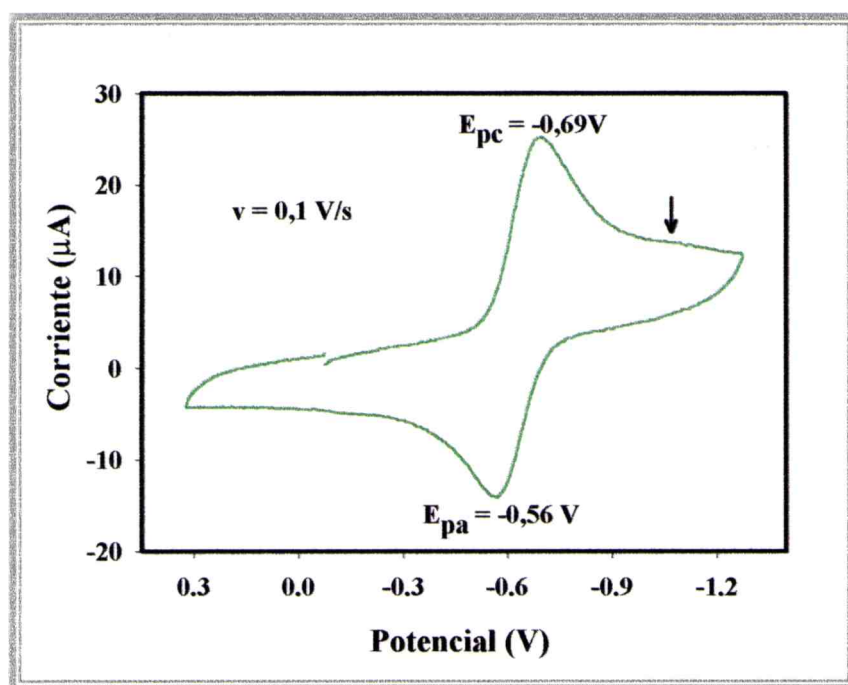


Figura 14: Voltagrama del picolinato de cobre, obtenido a una velocidad de 0,1 V/s.

A medida que v aumenta se produce un desplazamiento de los picos de corriente de reducción y oxidación hacia valores de potencial más negativos y positivos respectivamente, con el consiguiente aumento en los valores de ΔE_p . En la Figura 15 se observa el efecto que la modificación de este parámetro ocasiona en los potenciales de pico, E_{pc} y E_{pa}

Del análisis de los resultados experimentales se determinó que el valor de ΔE_p , aumenta desde 0,11V a 0,33V cuando la velocidad de barrido de potencial se modifica entre 0,05 V/s y 5 V/s. Con el estándar interno Ferroceno, ΔE_p es, en este caso, del orden de los 73 mV, por lo que el efecto de resistencia no compensada en la solución, no sería el principal responsable del desplazamiento observado en el caso del compuesto. Por otra parte, el valor de $i_p/v^{1/2}$ disminuye levemente con el aumento de v desde, $68 \mu A \cdot s^{1/2} \cdot V^{-1/2}$ a $v = 0,05$ V/s, hasta $61 \mu A \cdot s^{1/2} \cdot V^{-1/2}$ a $v = 5$ V/s (Figura 16), y la relación entre las corrientes de pico, i_p/i_{pa} , es aproximadamente igual a 1.

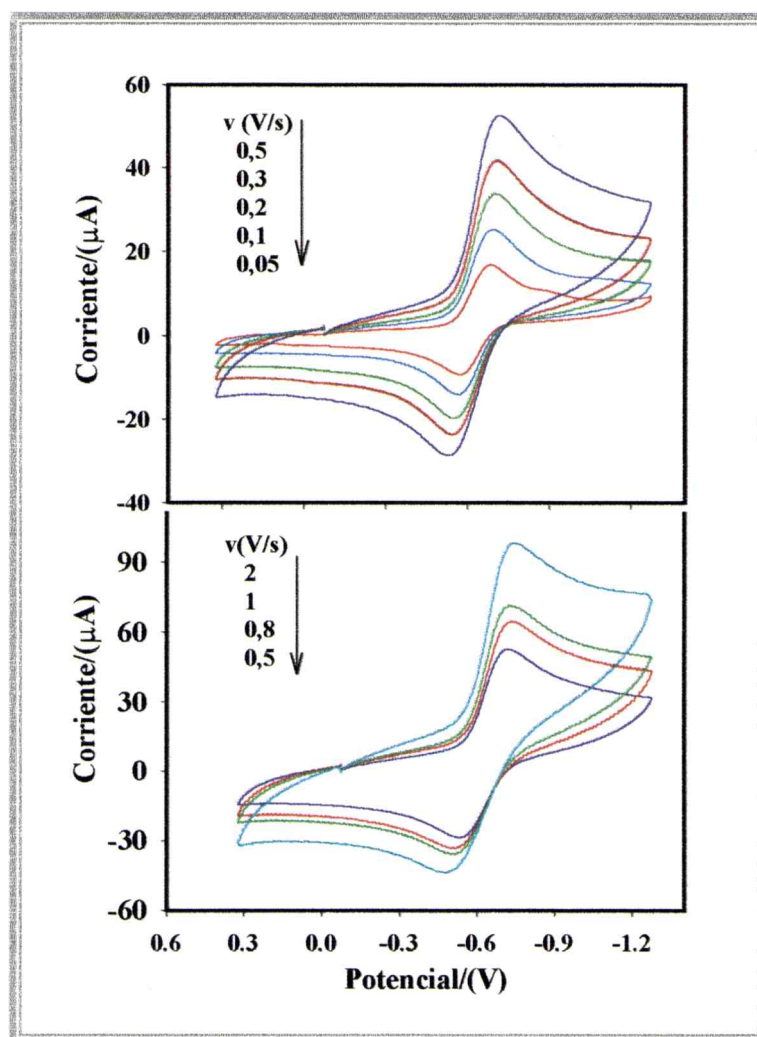


Figura 15: Voltagramas del picolinato de cobre, obtenidos a distintas velocidades.

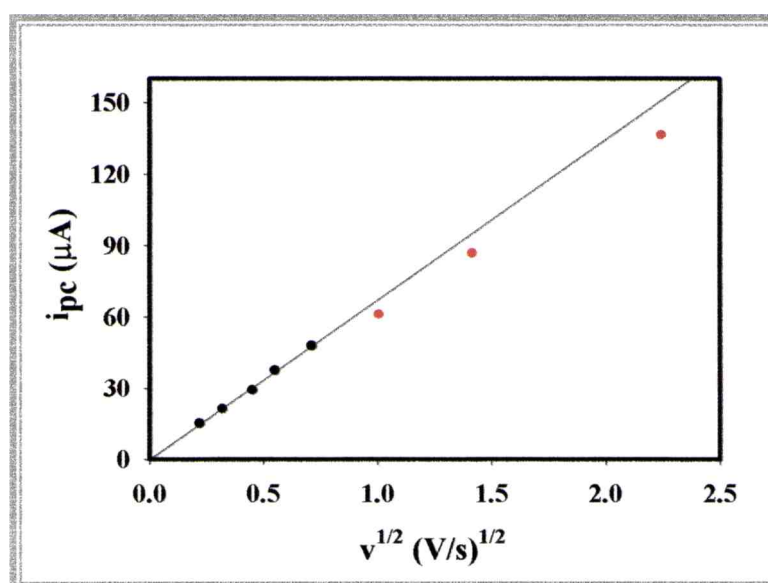


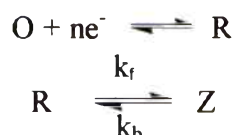
Figura 16: Dependencia de la corriente de pico catódica con la raíz cuadrada de la velocidad de barrido.

El comportamiento observado indicaría que el proceso de transferencia de carga no es totalmente reversible; existe una inhibición del mismo, de tipo cinético, responsable de que la relación de concentraciones no se ajuste a los valores requeridos por la ecuación de Nernst, la que se satisface sólo aproximadamente. Los resultados obtenidos son consistentes con los criterios establecidos para un proceso de transferencia de carga con características quasi-reversibles^{26,28,33}, por lo que la reducción de este compuesto puede describirse por la siguiente ecuación:



Debido a la naturaleza quasi reversible del proceso se estimó el valor de $E_{1/2}$ del voltograma obtenido a $v = 0,05 \text{ V/s}$, en donde la separación de los picos de corriente es menor.

La presencia del pico de oxidación Cu(I)/Cu(II), durante el barrido inverso de potencial, indica que la especie de Cu(I) generada durante el proceso de reducción, tiene un tiempo de vida lo suficientemente largo como para ser detectado voltamperométricamente. Si bien esta especie es estable en la escala de tiempo del experimento, no se puede descartar la posibilidad que luego del proceso de reducción se produzca un cambio en la esfera de coordinación, generándose una especie de Cu(I), probablemente con geometría tetraédrica distorsionada, mediante un mecanismo que puede representarse en forma general según el esquema siguiente²⁸:



El paso químico posterior a la transferencia de carga, de producirse, debería ser rápido y reversible. En este caso se espera un voltograma cualitativamente similar al obtenido, aunque desplazado en potencial, respecto al que se obtendría si la reacción posterior no estuviese presente, en una cantidad que refleja la magnitud de la constante de equilibrio. La presencia de la débil señal observada a valores ligeramente más negativos que el pico de reducción avalarían esta posibilidad.

³³ Nicholson, R.S., *Anal. Chem.*, **37**, 1351, (1965).

Evidentemente, el medio de trabajo, genera las condiciones hidrofóbicas adecuadas como para prevenir la reacción de desproporción típica de los compuestos de cobre(I) en medio acuoso. No se observa, si se amplían los límites de potencial, nuevas señales que indiquen depósito de Cu(0) sobre la superficie del electrodo, ni la existencia de Cu(II) libre.

[VO(pic)₂]

Este compuesto se investigó empleando un electrodo de trabajo de Pt. Se trabajó primero, de manera similar que en los otros casos, entre los límites de descomposición del solvente, acotándolos luego a la zona en donde se manifestaba respuesta redox. Un análisis detallado de los picos de corriente y su comportamiento a distintas velocidades de barrido, revela que este compuesto no es estable en solución de DMF, lo que indicaría un efecto catalítico por parte del solvente. Por otra parte, durante el transcurso de las medidas, se observó un cambio de coloración en la solución, primero a amarillo verdoso claro y luego a amarillo claro.

En la Figura 17 se compara el voltograma obtenido con este compuesto y con el ligando, a $v = 0,1$ V/s. Si bien la respuesta es cualitativamente similar a la del ligando, se encuentra desplazada en potencial hacia valores menos negativos, por lo que la señal obtenida no corresponde al ligando libre. No se observa a potenciales más positivos, señales que indiquen la existencia de un proceso redox relacionado con la cupla V(IV)/V(V).

Los resultados experimentales indicarían que una vez disuelto el complejo, se produce un cambio en su entorno de coordinación. Inicialmente una molécula de solvente podría ocupar la posición trans respecto del V=O, modificando su esfera de coordinación de 5 a 6, de acuerdo con:



El ligando perdería la flexibilidad necesaria para actuar como bidentado, separándose primero parcialmente del centro metálico y luego totalmente, permitiendo la entrada paulatina de más moléculas de solvente en la esfera de coordinación. Aparentemente, este proceso de solvólisis es rápido, debido a que, en realidad, el voltograma obtenido coincide con el de una solución de VOSO₄ en iguales condiciones experimentales. Este compuesto presenta una

cupla redox similar a la observada con el complejo, cuyo valor de $E_{1/2}$ es de aproximadamente $-0,84\text{V}^{34}$.

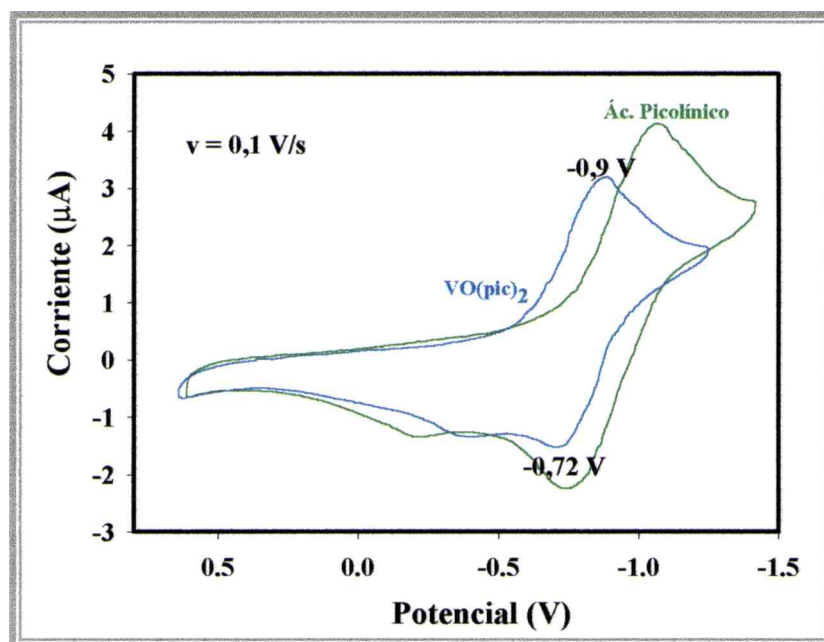
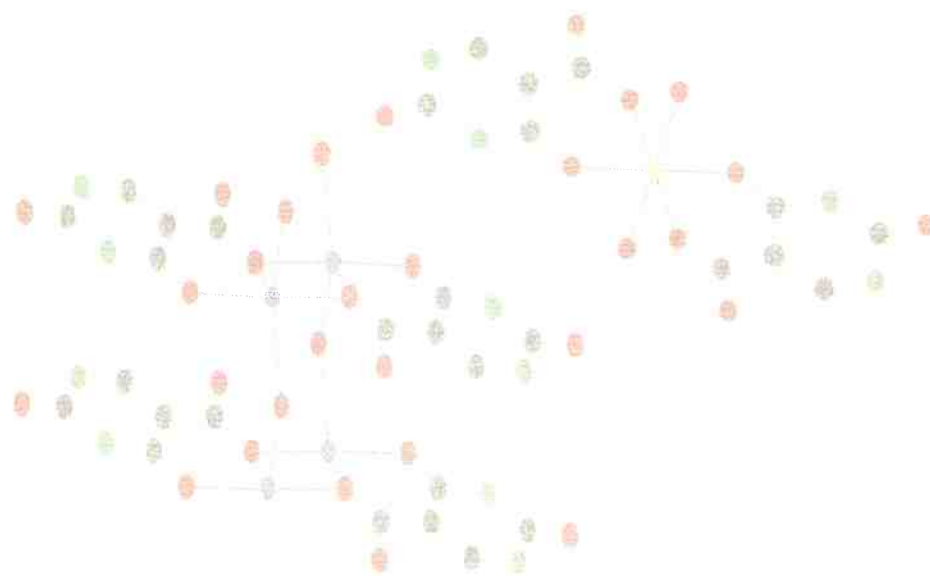


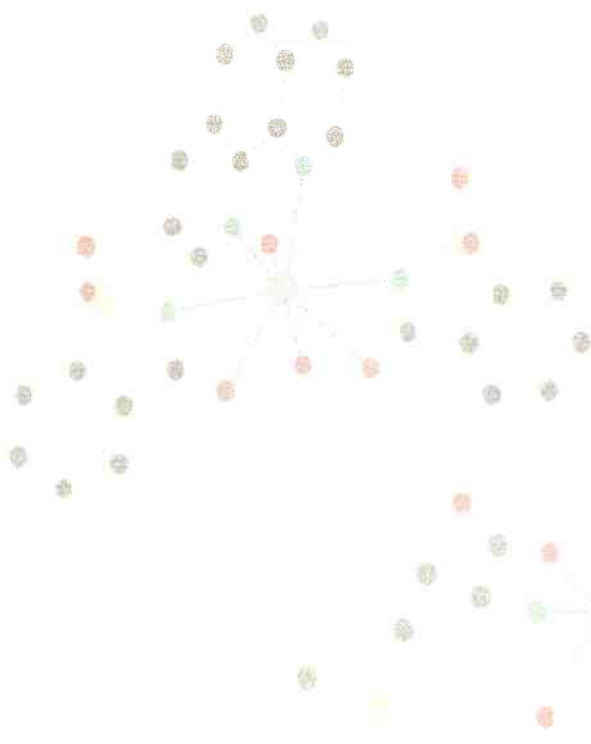
Figura 17: Voltagramas comparativos del pícolinato de vanadilo y del ácido pícolínico, obtenidos a una velocidad de 0,1 V/s.

³⁴ Parajón-Costa, B. S., Gonzalez-Baró, A.C. y Baran, E.J., *Z. Anorg.Allg.Chem.*, **628**, 1419, (2002).



CONCLUSIONES

GENERALES



Biblioteca Central
Fac. Cs. Exactas
U.N.L.P.

1^{er}.
56918

CONCLUSIONES GENERALES

Este trabajo está centrado esencialmente en el estudio de nuevos metalofármacos con diverso tipo de actividades y posibilidades de aplicación. La presentación de los resultados fue dividida en tres partes. La **primera parte** está dedicada, principalmente, a la síntesis y caracterización de nuevos sistemas potencialmente útiles para la suplementación de algunos elementos esenciales así como al estudio de nuevos complejos de litio, aptos para el tratamiento de desórdenes psíquicos y del complejo que forma el Zn(II) con la carnosina, un nuevo metalofármaco con variadas posibilidades de aplicación.

El **primer capítulo** de esta parte está dedicado al estudio de diversos complejos de Mg(II) útiles para la suplementación de este elemento. Estos estudios incluyeron al cloro-hidrógeno-aspartato, al glutamato, al citrato, a diversos hidratos del ácido 6-uracílico (ácido orótico, vitamina B₁₃) y al isoorotato. Del último de estos compuestos, de fórmula $[\text{Mg}(\text{isoor})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que no era conocido hasta el presente, se determinó la estructura cristalina por difracción de rayos X en monocristales. En todos los casos, se realizó también un detallado estudio del comportamiento espectroscópico-vibracional y se analizó la estabilidad térmica por medidas termogravimétricas y de análisis térmico-diferencial. Asimismo, se compararon los espectros electrónicos del orotato y del isoorotato y se realizaron ensayos de disolución en fluido gástrico simulado y en HCl 0,1 N de estos dos complejos, realizándose algunas comparaciones con el sulfato y el carbonato de magnesio.

En el **segundo capítulo** se encaró el estudio de los complejos que el litio forma con los ácidos orótico e isoorótico. Del primero de estos compuestos, se supone que es capaz de atravesar las membranas celulares sin disociarse, situación que genera nuevas expectativas en la utilización de compuestos de este elemento para el tratamiento de cuadros maniaco-depresivos. Por esta razón, se intentó obtener también y caracterizar detalladamente el complejo análogo del otro isómero del ácido (el ácido isoorótico). Y, efectivamente, se logró sintetizar este nuevo complejo, que se presenta como un dímero de estequiometría $[\text{Li}(\text{isoor})\text{H}_2\text{O}]_2$ cuya estructura pudo determinarse satisfactoriamente, al lograr obtener el compuesto en forma de monocristales adecuados para su estudio difractométrico. En este

nuevo compuesto, el Li(I) presenta la novedosa coordinación 5, ubicándose aproximadamente en el centro de una bipirámide trigonal. También en este caso, el estudio se completó con el análisis de sus espectros electrónico, infrarrojo y Raman. Asimismo, se realizó el estudio de su comportamiento térmico y de su disolución en medio ácido y en fluido gástrico simulado. Las propiedades generales del compuesto sugieren su utilidad como fármaco, aún con características superiores al ya conocido complejo con el ácido orótico.

En el **tercer capítulo** se encaró el estudio espectroscópico-vibracional de una serie de complejos de Cu(II) con diversos aminoácidos, complejos que habitualmente presentan algún tipo reconocido de actividad farmacológica o han sido propuestos para la suplementación de cobre. Los espectros IR y Raman de los complejos que el Cu(II) forma con los ácidos L-aspartico y L-glutámico, de estequiometrías $\text{Cu}(\text{L-aa})(\text{H}_2\text{O})_2$, mostraron una excelente correlación con los datos estructurales conocidos para los mismos. Por su parte, el análisis del complejo con el L-triptofano, de estequiometría $\text{Cu}(\text{L-trp})_2$, resultó más interesante ya que, ante la imposibilidad de obtener monocristales adecuados para un estudio estructural, este análisis vibracional, complementado con el estudio de espectro electrónico y medidas de susceptibilidad magnética, permitió obtener información precisa acerca de la coordinación del Cu(II) en este sistema. En definitiva, el estudio demostró que se trata de un complejo monomérico, que presenta al catión en un entorno octaédrico distorsionado con un arreglo *trans* del aminoácido en el plano ecuatorial, interactuando con el Cu(II) a través de los grupos amino y carboxilato, completándose la esfera de coordinación con dos uniones Cu-O apicales más largas, que involucran átomos de oxígeno libres, provenientes de los grupos carboxilato de complejos vecinos. Por su parte, el estudio magnético demostró, concluyentemente, que estas interacciones apicales no serían muy fuertes. Este capítulo se completó, finalmente, con el estudio pormenorizado de los espectros IR y Raman del complejo que el Cu(II) forma con el aminoácido esencial L-metionina, de composición $\text{Cu}(\text{L-met})_2$, obteniéndose también en este caso una excelente correlación entre los resultados espectroscópicos y las peculiaridades estructurales del complejo.

En el capítulo cuatro, se extendieron estos estudios de sistemas conteniendo cobre (II) a una serie de especies que presentan simultáneamente un segundo catión metálico de interés biológico (Mg(II) o Zn(II)) coordinado junto al cobre. La idea era la de explorar la posible aplicación de este tipo de sistemas para la suplementación simultánea de dos biometales. En

primer lugar se realizó un pormenorizado estudio del complejo $[\text{CuMg}(\text{L-glutamato})_2(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, el que presenta una muy interesante estructura, constituida por cadenas poliméricas unidimensionales en la que los dos cationes divalentes aparecen puenteados por aniones glutamato. Su espectro IR pudo asignarse satisfactoriamente, en base a las características estructurales conocidas, no pudiéndose obtener el respectivo espectro Raman, dado que la muestra experimenta rápida descomposición en el haz de láser. Debido a la peculiar estructura polimérica que el complejo presenta, pareció interesante realizar algún tipo de análisis magnético del mismo. Las medidas de susceptibilidad magnética, realizadas entre 2 y 300 K, no mostraron evidencia de la existencia de fenómenos de acoplamiento magnético. En cambio los espectros de ESR, medidos en las bandas Q y X, en un amplio intervalo de temperaturas, sugieren débiles interacciones de intercambio entre cromóforos Cu(II) magnéticamente no equivalentes. Finalmente, vale la pena consignar que se hicieron intentos para obtener un complejo bimetalico similar, usando ácido aspártico en lugar de glutámico, lamentablemente sin éxito.

Un segundo grupo de complejos estudiados en esta sección fueron las especies de Cu/Mg y Cu/Zn del EDTA. Estos complejos pertenecen a un tipo estructural bien conocido, en el cual ambos cationes están presentes en sitios de coordinación diferentes. En ambos casos el Cu(II) está directamente complejoado por el EDTA, unido a cuatro oxígenos (uno de cada grupo carboxilato) y a los dos nitrógenos, mientras que el otro catión está coordinado a cuatro moléculas de agua y dos oxígenos carboxílicos, los que actúan de puente entre los dos centros metálicos. Los espectros de IR y Raman de ambos complejos son muy similares y resultan claramente compatibles con las peculiaridades estructurales descriptas.

Finalmente, se realizaron para los tres complejos estudiados, ensayos farmacológicos de disolución y se discute la posibilidad de aplicar estos sistemas para la suplementación de Cu(II) y, simultáneamente, para reforzar los niveles de Mg(II) o de Zn(II), tanto en medicina humana como veterinaria.

Dada la creciente importancia que se asigna al selenio en la protección de los sistemas celulares, su suplementación controlada se ha convertido en un tema de gran interés actual. Por este motivo, y en la búsqueda de nuevos sistemas de suplementación para este bioelemento, en el **capítulo cinco** se estudió el comportamiento de una serie de selenitos ácidos que aparecen como potencialmente útiles para esos fines. Ellos fueron el $\text{Mg}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, el $\text{Zn}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y el $\text{Cu}(\text{SeO}_3\text{H})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cuyas estructuras fueron

reportadas recientemente. Luego de poner a punto técnicas adecuadas de síntesis, se obtuvieron los espectros de IR de los tres compuestos y se los analizó en base a sus datos estructurales. Asimismo, se realizó el estudio de su comportamiento térmico. Los ensayos farmacológico mostraron que, tanto en fluido gástrico simulado como en HCl 0,1 N, el compuesto de Mg(II) es el que presenta las mejores características de disolución. La misma, es más lenta para el compuestos de Zn(II) y aún más para el de Cu(II). No obstante, los tres cumplen con los requerimientos mínimos establecidos en este sentido. Por otra parte, también en estos casos, los compuestos resultan aptos para suplementar, junto al selenio, pequeñas cantidades de los otros tres elementos.

En el **sexto capítulo** se caracterizaron por espectroscopia IR los piroglutamatos de Zn(II), Mg(II), Li(I) y Ca(II), comparándolos con el espectro del ácido libre. Para los compuestos de zinc, litio y calcio, los resultados espectroscópicos correlacionan adecuadamente con los datos estructurales conocidos. Para el compuesto de Mg(II), para el que todavía no ha sido posible determinar la estructura, este análisis espectroscópico permitió obtener una primera visión sobre las características de coordinación del piroglutamato en el mismo.

Finalmente, en el **séptimo** y último **capítulo** de esta primera parte se describe la síntesis del complejo que el Zn(II) forma con el dipéptido carnosina (β -alanil-L-histidina), que ha comenzado a comercializarse recientemente bajo el nombre de Polaprezinc, como un eficiente fármaco para el tratamiento de úlceras gástricas. A efectos de avanzar en una mejor comprensión de sus peculiaridades estructurales se registró y discutió su espectro IR. Con fines comparativos, se preparó e investigó también el complejo similar de Cd(II).

La **segunda parte** del trabajo se dedicó, al estudio de algunos complejos de metales pesados de interés farmacológico. En el **octavo capítulo** se estudiaron dos sacarinos metálicos: el sacarinato de talio y el diaqua(o-fenantrolina)bis(sacarinato)plomo(II). El estudio de especies de este tipo tiene un indudable interés, por cuanto reiteradamente se ha sugerido que la sacarina podría ser un eficiente agente quelante para metales pesados tóxicos. Las estructuras cristalinas de los dos nuevos complejos pudieron determinarse por difracción de rayos X en monocristales. En el caso del sacarinato de talio se encontró un comportamiento estructural inédito, por cuanto se forma una estructura polimérica en la que

aparecen involucrados dos cationes Tl(I) con diferente coordinación y, además, el sacarinato utiliza tanto al N como al O carbonílico y al O del grupo sulfónico en la coordinación. La participación simultánea del O carbonílico y el N vuelve a repetirse también en el caso del nuevo complejo de Pb(II) y también ésta es una situación novedosa para la cual había hasta ahora sólo otros dos ejemplos en la literatura. El estudio de estos complejos se completó mediante el pormenorizado análisis de sus espectros IR, los que se pudieron correlacionar satisfactoriamente con las características estructurales de los mismos.

En el **noveno capítulo** se realizó la caracterización de algunos complejos de plata (I) potencialmente útiles como agentes antibacterianos. Por una parte, se realizaron algunos estudios con el sulfadiazinato de plata(I), probablemente la droga de plata más ampliamente difundida y utilizada en la actualidad. Asimismo, se prepararon el antranilato y el sacarinato de plata, los que presentan ciertas características estructurales relacionables con las del sulfadiazinato. De los dos últimos complejos se estudiaron también los espectros vibracionales (en el caso del antranilato no fue posible obtener el espectro de Raman, ya que la droga se descompone en el haz de láser). Finalmente, y a través de medidas conductimétricas, se determinaron las solubilidades y los valores de las respectivas constantes de producto de solubilidad (Kps) para los tres complejos. Si bien el antranilato y el sacarinato son algo más solubles que el sulfadiazinato, sus solubilidades siguen siendo relativamente bajas. Esta peculiaridad, junto con su naturaleza polimérica, permiten esperar una potencial actividad farmacológica, relacionable a la lenta liberación de Ag(I), fenómeno considerado como fundamental en la reconocida acción antibacteriana del sulfadiazinato.

En la **tercera parte** del trabajo se realizaron algunos estudios con sistemas relacionados al llamado factor de tolerancia a la glucosa (FTG). En el **décimo capítulo**, y para aportar a un mejor conocimiento de las interacciones del catión Cr(III) con el ácido nicotínico, uno de los ligandos supuestamente presentes en el FTG, se realizó el estudio espectroscópico vibracional de un complejo, amorfo a los rayos X, pero cuyo análisis químico resulta compatible con la formulación $[\text{Cr}(\text{nic})_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]$. Con fines comparativos se preparó y se estudio también el comportamiento de un complejo similar de Cu(II) de fórmula $[\text{Cu}(\text{nic})_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. De la comparación de estos datos espectrales, con los del ácido nicotínico libre y con los de otros sistemas similares reportados en la literatura, surge la posibilidad de

que la especie de Cr(III) estudiada tenga una estructura más compleja que la postulada originalmente, tratándose probablemente de una especie polimérica.

El **décimo primer capítulo** está dedicado al estudio de varios complejos del ácido picolínico (isómero del ácido nicotínico), entre ellos el de Cr(III), cuyo complejo con este ligando, de estequiometría $[\text{Cr}(\text{pic})_3]$, es uno de los suplementos nutricionales más populares y difundidos en los últimos años. Dado que la información espectroscópica sobre este y algunos complejos relacionados es aún muy escasa y a veces contradictoria, se encaró una reinvestigación de la misma, estudiándose el complejo arriba citado así como el dímero de composición $[\text{Cr}(\text{pic})_2(\text{OH})]_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Asimismo se realizaron estudios comparativos con complejos relacionados de Cu(II) y de VO^{2+} , esto es, $[\text{Cu}(\text{pic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ y $\text{VO}(\text{pic})_2$. El último de estos complejos parece tener una importante actividad insulino-mimética, tal como ha sido demostrado a partir de experiencias con animales de laboratorio. Los espectros de IR y Raman de todos los complejos pudieron ser satisfactoriamente interpretados y permitieron obtener una imagen más clara acerca del comportamiento vibracional de estas especies.

Este estudio se completó con un exhaustivo y pormenorizado análisis del comportamiento electroquímico de estos sistemas, a través de medidas de voltamperometría cíclica. Estas medidas ampliaron considerablemente nuestros conocimientos sobre este tipo de sistemas permitiendo comprobar, entre otras cosas, la generación de una especie de valencia mixta Cr(III)/Cr(II) en el dímero, bajo ciertas condiciones experimentales. Asimismo, permitieron obtener primeras inferencias en torno al comportamiento redox de los picolinatos de cobre (II) y oxovanadio (IV).

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS ORIGINADAS EN ESTE TRABAJO DE TESIS

1. C.C. Wagner, E.J. Baran and O.E. Piro, "*Characterization of bis(isoorotato)diaqua magnesium (II) di-hydrate: a potentially useful complex for magnesium supplementation*", J. Inorg. Biochem., **73**, 259, (1999).
2. C.C. Wagner, E.J. Baran and E.G. Ferrer, "*Spectroscopic and thermal behavior of complex compounds useful for magnesium supplementation*", Acta Farm. Bonaerense, **18**, 5, (1999).
3. C.C. Wagner, E.J. Baran, O.E. Piro y E.E. Castellano, "*A new potentially useful complex for lithium therapies: dimeric monoaqua lithium isoorotate*", J. Inorg. Biochem., **77**, 209, (1999).
4. E.J. Baran, C.C. Wagner, M.H. Torre, E. Kremer y P. Kögerler, "*Vibrational spectra of the Cu(II) complexes of aspartic and glutamic acids*", Acta Farm. Bonaerense., **19**, 231, (2000).
5. E. J. Baran, C. C. Wagner, M. Rossi y F. Caruso, "*Crystal Structure and IR Spectrum of Diaqua(o-phenanthroline) bis(saccharinato)lead(II)*", Z. Anorg. Allg. Chem., **626**, 701, (2000).
6. E. J. Baran, C. C. Wagner, M. Rossi y F. Caruso, "*Characterization of Thallium (I) Saccharinate: an unprecedented Coordination of the Saccharinate Ligand*", Z. Anorg. Allg. Chem., **627**, 85, (2001).
7. C. C. Wagner y E. J. Baran, "*Mg(SeO₃H)₂·4H₂O and Cu(SeO₃H)₂·2H₂O: Potentially Useful Compounds for Selenium Supplementation*", Acta Farm. Bonaerense., **20**, 233 (2001).
8. E. J. Baran y C. C. Wagner, "*Vibrational spectrum of silver saccharinate*", J. Raman Spectr., **32**, 1064, (2001).

9. C.C. Wagner, M.M. Gonzalez y E.J. Baran, "*Characterization of Silver Anthranilate, a Promising Antibacterial Agent*", Acta Farm. Bonaerense, **21**, 27, (2001).
10. E.J. Baran, C.C. Wagner y M.H. Torre, "*Syntesis and Characterization of EDTA Complexes Useful for Trace Elements Supplementation*", J. Braz. Chem. Soc., en prensa.
11. C.C. Wagner y E.J. Baran, "*Vibrational Spectra of Bis(L-Methioninato)Copper(II)*",
Enviado.



Biblioteca Central
Fac. Cs. Exactas
U.N.L.P.

DONACION

A...

Fecha

12/11/02

Inv. E...

inv.

56988

